

**Quantitative Analyse der Insulinfreisetzung
in der frühen Phase nach intravenöser Zufuhr von
Sulfonylharnstoffen beim
stoffwechselgesunden Menschen**

Cornelia Henriette Lohan

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.N.Zöllner

Quantitative Analyse der Insulinfreisetzung in der frühen
Phase nach intravenöser Zufuhr von Sulfonylharnstoffen
beim stoffwechselgesunden Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Cornelia Henriette Lohan

aus

München

1975

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Priv.Doiz.Dr.med.G.Wolfram

Mitberichterstatter: Prof.Dr.med.N.Zöllner

Dekan: Prof.Dr.med.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1975



Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung	1
	Physiologie der Insulinsekretion	1
	Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe	7
II	Methodik	9
	Versuchsablauf	9
	Bestimmungsmethode	11
	Arbeitsgang	13
	Methodik der Berechnung	16
III	Ergebnisse	22
	Verlauf der arteriellen Insulinspiegel	22
	Halbwertszeit	25
	Quantitative Analyse	26
IV	Diskussion	29
V	Zusammenfassung	33
Anhang	Tabellen	34
	Abbildungen	49
	Literaturverzeichnis	61

I Einleitung

Physiologie der Insulinfreisetzung.

Insulin wird als inaktive Vorstufe im endoplasmatischen Reticulum der Betazelle synthetisiert. Zunächst wird zwischen den Lamellen eine amorphe Substanz gebildet, die allmählich durch Abschnürungen von Ergastoplasma-bläschen umgeben wird. Als Endstufe kann die Betagranulation nachgewiesen werden, die dem wirksamen Insulin entspricht (40). Die Menge der Granulierung ist ein Maß für vorhandenes gespeichertes Insulin. Jeder betazytrotrope Reiz setzt grundsätzlich zwei Mechanismen in Gang: eine momentane Freisetzung von vorsynthetisiertem Insulin und die Einleitung einer Neusynthese von Insulin (52). Elektronenoptische Untersuchungen zeigten, daß die Freisetzung durch Emiozytosis hervorgerufen wird, das heißt, die mit Sekretionsgranula beladenen Membransäckchen der Betazelle wandern zur Peripherie, verschmelzen mit der Zellmembran und entleeren dort durch Einreißen der Membran ihren Inhalt in den Extrazellulär-raum, wodurch es zur Degranulierung der Zelle kommt (40, 61). Ein maximaler Reiz führt akut zur Freisetzung von etwa 2 % der Granula (26, 41). Die Freisetzung von ungranuliertem, also nicht vorher in Membransäckchen gespeichertem Insulin, kommt nur unter bestimmten pathologischen Zuständen, wie z.B. Hyperinsulinismus, vor (41, 61).

Der Mechanismus durch den es zur Insulinfreisetzung kommt ist noch nicht genau bekannt. Die Stimulierung scheint über das Adenylcyclasesystem zu verlaufen, wobei es zur Bildung von zyklischem AMP (Adenosinmonophosphat) kommt, das als Informationsüberträger bekannt ist. Wahrscheinlich beruht der Wirkungsmechanismus auf der Phosphorylierung bestimmter Enzyme. Jedenfalls führt im Experiment zyklisches AMP zur Insulinfreisetzung. Möglicherweise wird die Insulinfreisetzung aus den Granula durch Calciumionenbewegungen hervorgerufen, die durch den Anstieg von AMP bereitgestellt werden, wobei Glucose oder eines ihrer Abbauprodukte als Energielieferanten oder als Coenzyme dienen (41, 61).

Andererseits könnten die Granula durch ein Actomyosin-filament mit der Zellmembran verbunden sein und die Entleerung durch eine plötzliche Kontraktion dieses Filamentes hervorgerufen werden. Diese Hypothese basiert auf der Beobachtung, daß es in Versuchen mit inkubiertem Pankreas bei der Insulinfreisetzung zu einer membranpotentialähnlichen Entladung der Zellen kommt (41). Jedenfalls muß die Insulininkretion der frühen Phase sehr schnell erfolgen, da es im abfließenden Medium, bzw. am intakten Organismus im abfließenden Blut zu einer raschen Erhöhung der Insulinkonzentration kommt.

Am Pankreasperfusionsmodell läßt sich die Insulin-freisetzung nach betazytotropem Reiz beobachten. Perfundiert man Rattenpankreas mit einer glucosehaltigen Lösung, so zeigt sich im abfließenden Medium ein zweiphasiger Anstieg der Insulinkonzentration. In der ersten Phase kommt es zu einer momentanen Ausschüttung präsynthetisierten Insulins, die sich in einem steilen Anstieg mit hohem Gipfel und darauffolgendem starken Abfall der Insulinkonzentration zeigt. Diese sogenannte frühe Phase der Insulininkretion erstreckt sich über etwa zwei Minuten. Die zweite Phase weist einen flachen Anstieg der Insulinkonzentration auf, der nach einigen Minuten in ein Plateau übergeht. Die Insulinspiegel bleiben bis zum Sistieren des Sekretionsreizes hoch. Bei der Ausschüttung der Phase II handelt es sich wohl um neusynthetisiertes Insulin, da sie durch Substanzen, welche die Proteinsynthese blockieren, gehemmt werden kann. Verschiedenartige betazytotrope Substanzen, wie z.B. Sulfonylharnstoffe, zeigen dabei den gleichen Effekt wie Glucose (3, 18). Entsprechende Ergebnisse wurden bei Bestimmungen des Insulinanstiegs im portal-venösen Blut von Hunden und am Menschen gewonnen, wobei 1 - 2 Minuten nach Beginn des betazytotropen Reizes der zwischen steilem Anstieg und steilem Abfall liegende Gipfel der Insulinkonzentration gemessen wurde (5, 6, 29).

Auch im peripheren venösen Blut zeigt sich die Insulininkretion nach betazytotropen Substanzen, wenngleich die Konzentrationen hier bedeutend niedriger sind als im portalvenösen Blut, offensichtlich weil die Leber Insulin aus dem durchstromenden Blut bindet oder inaktiviert (5, 6, 28).

Die Halbwertszeit des Insulins wurde von mehreren Autoren untersucht. Die ermittelten Werte waren sowohl für exogen zugeführtes wie für endogen produziertes Insulin 5 - 15 Minuten (47, 48, 58, 62). Eine kürzere Halbwertszeit von 1,5 Minuten wurde nur in Fällen von Hyperinsulinismus gefunden (8).

Auf Grund der kurzen Halbwertszeit muß die Betazelle, da ein Mangel an Insulin innerhalb weniger Minuten zu einem diabetischen Status führt, kontinuierlich eine dem normalen Metabolismus angemessene Menge Insulin freisetzen. Aus Tierversuchen wurde berechnet, daß diese Basalsekretion am Tag ca. 0,04 mg, das entspricht 1 E Insulin pro g Pankreasgewebe, beträgt (45). Für diese kontinuierliche Insulininkretion ist in vivo Glucose der wichtigste regulierende Faktor. Aber auch bei Versuchen in vitro muß bei Stimulation der Betazelle durch andere Agentien Glucose vorhanden sein, wobei die Glucoseoxydation an keiner Stelle gehemmt sein darf. Bei Blockade des Glucose- oder Eiweißstoffwechsels kann die Betazelle kein Insulin freisetzen (61).

Kalium- und Calziumionen müssen in bestimmten Konzentrationen vorhanden sein; das Fehlen eines dieser Ionen führt zur Wirkungslosigkeit betazytotroper Stimuli (18, 29, 36).

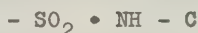
Angaben über die Menge des freigesetzten Insulins beziehen sich bisher vorwiegend auf Untersuchungen in vitro. Von Interesse war nun inwieweit Untersuchungen am intakten menschlichen Organismus einen Rückschluß auf die in der frühen Phase freigesetzten Insulinmengen erlauben. Auf Grund der Schnelligkeit der Inkretion in der frühen Phase, die sich am intakten Gesamtorganismus durch den raschen Anstieg der arteriellen Plasmainsulinspiegel nachweisen läßt, lag die Überlegung nahe, sie mit der momentanen intravenösen Injektion eines Indikators zu vergleichen. Der Verlauf der Konzentrationszeitkurven des Insulins im arteriellen Blut scheint tatsächlich einen Vergleich mit den Indikatorverdünnungskurven zur Bestimmung von Zeitvolumina zu erlauben. Die Indikatorverdünnungsmethode beruht auf der Konzentrationsänderung eines injizierten Farbstoffes in Relation zu Weg und Zeit und Stromvolumen, die an einem bestimmten Punkt des Kreislaufs beobachtet wird. Aus der injizierten Indikatormenge und der Fläche unter der Konzentrationszeitkurve läßt sich das Herzminutenvolumen berechnen. Umgekehrt kann man bei bekanntem Herzminutenvolumen die Indikatormenge berechnen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war, aus der Analyse der Konzentrationszeitkurve des Insulins im arteriellen Blut durch Umkehrung der Indikatorverdünnungsmethode quantitative Angaben über das nach schneller intravenöser Sulfonylharnstoffgabe in der frühen Phase freigesetzte Insulin zu machen.

Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe

Sulfonylharnstoffe stehen im Brennpunkt des Interesses, weil sie in der Therapie des Diabetes weitverbreitete Anwendung finden. Ihre Hauptwirkung besteht in der Freisetzung körpereigenen Insulins.

Es gibt mehrere Derivate dieser Substanzgruppe, die sich in ihren Seitenketten unterscheiden, in ihrem Grundgerüst aber alle aus einem Harnstoffmolekül mit einer Sulfongruppe am Harnstoff - N bestehen, womit sich folgende Gruppierung im Zentrum des Moleküls ergibt:



Durch Variation der Seitenketten ergibt sich eine große Anzahl Substanzen, die sich in ihrem Wirkungsgrad unterscheiden. Die heute angewendeten Sulfonylharnstoffe der zweiten Generation, zu denen Glibornurid gehört, leiten sich vom Glycyclamid ab. Ihr Wirkungsgrad ist 1,5 mal höher als der herkömmlicher Sulfonylharnstoffe -z.B.Tolbutamid- jedoch wirken diese Substanzen im Milligrammbereich, d.h. es wird nur $\frac{1}{1000}$ bis $\frac{1}{100}$ der bei Sulfonylharnstoffen der ersten Generation angewendeten Substanzmenge benötigt (16).

Histologische und zytologische Untersuchungen am Betazellsystem von jugendlichen Ratten zeigten, daß es, unter dem Einfluß von Sulfonylharnstoffen, durch eine Steigerung der Mitoserate zu einer Vermehrung der Betazellen kommt (52). Damit parallel kommt es zu einer Zellkernvergrößerung sowie zu einer Vergrößerung des Golgiapparates und des Nucleolus.

Elektronenoptische Untersuchungen zeigten, daß es durch Sulfonylharnstoffgabe zur Emiozytosis und damit verbundenen Degranulierung der Betazellen kommt.

Bestimmungen des Pankreasinsulingehaltes an Kalb, Hund, Ratte und Maus mit immunologischen und histochemischen Verfahren ergaben, daß nach Zufuhr von Sulfonylharnstoffen der extrahierbare Insulingehalt herabgesetzt ist (52). Dieser Beobachtung geht eine zunehmende Kernvergrößerung parallel. Bei diesen Untersuchungen wurde 1,5 Stunden nach der Sulfonylharnstoffgabe der niedrigste Insulingehalt des Pankreas gemessen. Nach drei Stunden steigt der Insulingehalt bereits wieder an, während die Degranulierung fortläuft; die Kernvergrößerung hat zu diesem Zeitpunkt ihr größtes Ausmaß erreicht. 24 Stunden nach Reizung lassen sich keine Belastungszeichen der Betazellen mehr nachweisen.

Der Abnahme des Pankreasinsulingehaltes nach Gabe von Sulfonylharnstoffen geht eine Zunahme des Seruminsulingehaltes parallel (52).

Auf welche Weise die Sulfonylharnstoffe zur Insulininkretion führen ist noch nicht bekannt. Möglicherweise kommt es zu einer Verdrängung des Insulins aus einem Insulin-Proteinkomplex durch den Sulfonylharnstoff, was durch die chemischen Eigenschaften dieser Substanzen erklärt werden könnte (9).

II Methodik

Versuchsablauf:

Als Versuchspersonen wählten wir 15 normalgewichtige Studenten (MW: 67 kg / 179 cm) im Alter von 21 - 32 Jahren, bei denen auf Grund der Anamnese weder ein Anhalt für Diabetes mellitus bestand, noch für eine Krankheit, die Veränderungen der Parameter der Kreislauffunktionen erwarten ließ. Die Versuche wurden frühestens 4 Stunden nach einem Frühstück von weniger als 50 g Kohlenhydraten und nach 30 Minuten ruhigen Liegens durchgeführt. Wir punktierten die linke Arteria brachialis in der Ellenbeuge mit einer Cournard-Verweilkanüle und nahmen nach 10 Minuten mindestens drei Kontrollproben ab. Danach injizierten wir zehn Versuchspersonen das Sulfonylharnstoffderivat Glibornurid (Glutril^R, La Roche) in Dosen von 1.25, 2.5, 5.0, 7.5, 10.0 und 25.0 mg in jeweils gleichen Volumina mit einer Injektionszeit unter 3 Sekunden intravenös. Glibornurid wird in der Diabetestherapie üblicherweise in Einzeldosen von 12.5 bis 50.0 mg verabreicht (70). Zwei Versuchspersonen erhielten 0,5 g Tolbutamid. In zwei Fällen wurde eine intravenöse Zufuhr von 2 E Humaninsulin in 1 Minute durchgeführt. Eine Versuchsperson erhielt eine Injektion von 10,0 g Glucose in 25 Sekunden.

Der Beginn der intravenösen Injektion markierte den Punkt 0 der Zeitmessung während des Versuches.

In den ersten 5,5 Minuten erfolgten die Blutentnahmen aus der Cournard-Kanüle kontinuierlich, wobei die Reagenzgläser alle 8 Sekunden gewechselt wurden.

In den Minuten 5,5 bis 10 entnahmen wir die Proben im 30-Sekunden-Abstand, in den Minuten 10 bis 15 im 60-Sekunden-Abstand, wobei die Sammlerperiode weiterhin 8 Sekunden betrug. Unmittelbar nach Versuchsende wurden die Proben zentrifugiert, die überstehenden Seren abpipettiert und bis zur Analyse bei -20°C aufbewahrt.

Bestimmungsmethode.

Das Seruminsulin wurde mit der radioimmunologischen Doppelantikörpermethode nach Hales und Randle bestimmt (32, 33, 34). Man bezeichnet das mit dieser Methode bestimmte Insulin als IRI (Immunoreaktiv Insulin). Dazu wurde das Insulinbesteck des Radiochemical Centre Amersham verwendet. Diese Methode verwendet radioaktiv-markiertes Insulin, einen spezifischen Insulinantikörper und einen unspezifischen präzipitierenden Antikörper gegen Serumglobulin. Das Insulin ist mit ^{125}J markiert, das sich an Tyrosin- und Phenylalaninreste anlagert. ^{125}J ist für diese Bestimmungsmethode gegenüber ^{131}J vorteilhafter, da es keine Betastrahlen emittiert, eine geringere Zahl an unzählbaren Gammastrahlen entsendet und zudem eine Halbwertszeit von 60 Tagen besitzt (27). Die Methode beruht auf dem Prinzip der Isotopenverdünnung. Das Insulin der Serumproben konkurriert mit dem markierten Insulin um den spezifischen Antikörper, wobei sich ein löslicher Komplex bildet. Dabei lagert sich umso mehr markiertes Insulin an den Antikörper an, je niedriger die Insulinkonzentration der Testseren ist. Der lösliche Komplex wird durch den unspezifischen Antikörper ausgefällt. Das Präzipitat wird mittels Vakuumfiltration durch Mikromembranfilter von dem noch gelösten markierten und unmarkierten Insulin getrennt. Die Aktivität des ^{125}J im Präzipitat wird im Zähler ermittelt, wobei

die Zählraten umso höher sind, je niedriger die Insulinkonzentration in den zu bestimmenden Testseren und umgekehrt.

Zur Ermittlung der Insulinkonzentrationen aus den Zählraten wird eine Eichkurve erstellt. Dafür werden von bekannten Eichlösungen in steigenden Konzentrationen nach der oben beschriebenen Methode die Zählraten bestimmt. Diese Zählraten ergeben keine lineare Beziehung zu den ihnen entsprechenden Insulinkonzentrationen. Man trägt deshalb die IRI-Werte graphisch gegen die Zählraten auf und erhält durch Verbindung der Punkte eine Kurve. Aus dieser Eichkurve können die IRI-Konzentrationen der Testseren mit Hilfe ihrer Zählraten abgelesen werden.

Arbeitsgang.

Die Bestimmung wird bei einem pH von 7,4 durchgeführt. Von jeder Probe werden drei Analysen gemacht. Für das Erstellen der Eichkurven werden Insulinstandardlösungen mit den Konzentrationen 0, 10, 20, 40, 80, 120, 200 und 400 micro E/ml Insulin verwendet. Die Standardlösung erhält man durch Auflösen gefriergetrockneten Insulins, dessen Menge in der käuflichen Packung abgewogen ist, in einer Phosphatpufferlösung, die zudem Natriumthiomersalat, Rinderalbumin und Na Cl enthält und auf ein pH von 7,4 eingestellt ist.

Man pipettiert 0,1 ml eines Testserums, bzw. einer Eichlösung in ein Reaktionsgefäß. Der spezifische und der präzipitierende Antikörper liegen in dem verwendeten Besteck zusammen in gefriergetrockneter Form vor. Sie werden in entionisiertem Wasser gelöst. Von dieser Doppelantikörperlösung wird 0,1 ml zugegeben. Die Probe wird in einer Schüttelapparatur gemixt und bei 2° bis 4° C kühl gestellt. Nach 6 Stunden wird 0,1 ml einer Lösung von markiertem Insulin in Phosphatpuffer, der Rinderalbumin und Natriumthiomersalat enthält, zugegeben. Das entspricht einer Menge von 250 pikogramm Insulin. Nach nochmaligem Schütteln läßt man die Proben mindestens 18 Stunden bei 2° bis 4° C reagieren, wonach sie mit Hilfe einer Vakuumpumpe durch vorher in Haemaccel^R (eigene Variation) getränkte Mikromembranfilter filtriert

wird. Das Reaktionsgefäß spült man zweimal mit eisgekühltem Haemaccel^R aus und filtriert die Spülflüssigkeit ebenfalls. Die mit den radioaktiv markierten Insulindoppelantikörperkomplexen beladenen Mikromembranfilter werden in Zählgläser gelegt und 10 Minuten bei 120° C getrocknet. Zum Zählen der Aktivität gibt man 5 ml Szintillationsflüssigkeit zu, die aus Naphtalin, P.O.P. (2,5 Diphenyloxazol), Toluol, Äthylalkohol und Dioxan besteht. Die Aktivität wird im Tri-Carb Scintillation Spectrometer von Packard, Modell 2000 gemessen. Die Gammaquanten des ¹²⁵I emittieren aus der Szintillationsflüssigkeit Photonen, die gezählt werden. Die Insulinkonzentration wird mit dem Mittelwert der Zählraten aus den drei Analysen eines Testserums von der Eichkurve abgelesen.

Bei dieser radioimmunologischen Methode geht man von der Voraussetzung aus, daß sich markiertes Insulin genauso verhält wie unmarkiertes (54). Mögliche Fehlerquellen, die früher bei der Verwendung von Schweineinsulinen als Standardlösungen zur radioaktiven Markierung und zur Produktion von Antikörpern beachtet werden mußten, sind durch die Verwendung von Humaninsulin in dem verwendeten Besteck beseitigt worden. Zu beachten wäre noch, daß Blutgerinnung und Hämolyse mit der Bestimmung interferieren. Die IRI-Werte geronnenen Seren liegen deutlich unter denen nicht geronnenen,

was mit der Bindung von Insulin an den Bluthuchen
gedeutet wird (49). Ebenso kommt es in hämolytischen
Seren zur Erniedrigung der IRI-Werte, da der Zerfall
der Erythrozyten zur Zerstörung des Insulins führt (10).

Gegenüber den früheren Insulinbestimmungsmethoden
bietet das Verfahren den Vorteil des geringeren Zeit-
aufwandes und der wesentlich größeren Genauigkeit in
den erhaltenen Werten, wodurch es für die Fragestellungen
der vorliegenden Arbeit anwendbar ist.

Methodik der Berechnung.

Die ermittelten Insulinkonzentrationen wurden graphisch gegen die Zeit aufgetragen. Die so erhaltenen Konzentrationszeitkurven wurden unter bestimmten Annahmen (s.unten) unter Zuhilfenahme der Indikatorverdünnungsmethode zur Berechnung von Herzzeitvolumina analysiert.

Das physikalische Prinzip zur Bestimmung des Herzminutenvolumens beruht auf der Verdünnung eines in eine Flüssigkeit eingebrachten Indikators. In einer ruhenden Flüssigkeit ist die endgültige Verdünnung eines eingebrachten Farbstoffes das Maß für das Volumen der Flüssigkeit. Die endgültige Verteilung des Indikators wird aber nicht sofort erreicht, sondern benötigt eine bestimmte Zeit. Beobachtet man die Indikatorverteilung vor Erreichen der endgültigen Durchmischung, so ist die Konzentration am höchsten dort, wo der Indikator eingebracht wurde und sinkt in Funktion der Distanz von dieser Stelle allmählich ab. Es entsteht eine im Verlauf der Zeit immer flacher werdende Gaußsche Verteilung der Indikatoranteile im Mischmedium.

In Analogie hierzu läßt sich das Volumen einer bewegten Flüssigkeit berechnen. In einer konstanten Strömung verteilen sich die Indikatorpartikel ebenfalls in der Flüssigkeit. Betrachtet man die Konzentration stromabwärts vom Injektionsort bevor sich der Indikator

im gesamten Blut verteilt hat, so ergibt sich eine ähnliche Verteilung des Indikators im vorbeiströmenden Blut, wie vor der endgültigen Mischung in der ruhenden Flüssigkeit. Durch die gerichtete Bewegung der Flüssigkeit wird aber die Verteilungskurve deformiert, sodaß die maximale Konzentration kurz nach dem Erscheinen der ersten Teilchen erfolgt, während die letzten Teilchen den Registrierort erst spät passieren. Die resultierende Konzentrationszeitkurve ist also eine Wahrscheinlichkeitskurve.

Vom Beginn bis zum Ende des Konzentrationsablaufes läßt sich eine mittlere Konzentration ermitteln, der das Volumen entspricht, in welchem sich während der Beobachtungszeit der Indikator verteilt. Dieses Volumen ist die Flüssigkeitsmenge, die während des Konzentrationsablaufes am Beobachtungsort vorbeiströmt; es ist also ein Zeitvolumen.

Der Verdünnungsschenkel der Indikatorverdünnungskurve folgt praktisch einer Funktionsordnung, sofern die Rezirkulation ausgeschaltet wird, wie dies am Modell oder am isolierten Herz- Lungenpräparat möglich ist. Am intakten Kreislauf erlaubt erst die Abtrennung der rezirkulierenden Indikatoranteile die Berechnung des Zeitvolumens. Man kann die erste Passage des Indikators von einer Rezirkulation trennen, indem man den exponentiell absteigenden Teil des Verdünnungsschenkels

auf graphischem Wege extrapoliert. Zeichnet man die Farbstoffkonzentrationen im logarithmischen Maßstab gegen die Zeit im linearen Maßstab auf, so ergibt der exponentielle Abfall von der Maximalkonzentration bis zum Beginn der Rezirkulation eine Gerade. Die Verlängerung dieser Geraden erlaubt die Abtrennung des Rezirkulationseffektes von der Kurve der ersten Farbstoffpassage. Auf diese Weise erhält man die sogenannte Primärkurve. Die exponentielle Kurve kann ins lineare System zurückübertragen werden, wonach sich die Berechnung des Herzminutenvolumens leicht durchführen läßt.

Der mittleren Konzentration $\bar{c}$ entspricht die Verdünnung des Indikators in der gesamten Flüssigkeitsmenge Q , die während der Dauer des Konzentrationsablaufes am Beobachtungsort vorbeiströmt:

$$\bar{c} = \frac{I}{Q} \quad I = \text{Indikatormenge}$$

Bei konstantem Durchfluß strömt pro Zeiteinheit (in Sekunden) durch das System, bzw. durch den Kreislauf, das Zeitvolumen $\dot{Q}$

$$\dot{Q} = \frac{I}{c \cdot t}$$

Da das vom Herzen geförderte Zeitvolumen im allgemeinen pro Minute angegeben wird, lautet die Formel für das Herzminutenvolumen:

$$HMV = \frac{60 \cdot I}{c \cdot t}$$

$$\text{oder: } HMV = \frac{60 \cdot I}{c \cdot dt}$$

Der Nenner dieses Verhältnisses ist nichts anderes als das Integral der Konzentrationszeitkurve, und entspricht graphisch der Fläche unter der Indikatorverdünnungskurve. Zur praktischen Berechnung des Integrals planimetriert man die Primärkurve, die im absteigenden Schenkel eine exponentielle Kurve darstellt, vom Beginn des Konzentrationsanstieges bis zu einem Punkt, an dem die Konzentration nicht mehr meßbar von 0 verschieden ist.

Setzt man nun das in der frühen Phase freigesetzte Insulin einem Indikator gleich und ermittelt die Konzentrationszeitkurve, so läßt sich daraus in Analogie zur Injektion eines Indikators bei bekanntem Herzminutenvolumen die Insulinmenge berechnen, die nach Freisetzung die Leber passiert hat und an den Beobachtungsort gelangt.

Für die Berechnung wurden die Konzentrationszeitkurven des Insulins auf einfach logarithmisches Papier übertragen. Zur Ermittlung der Primärkurve wurde von folgenden Postulaten ausgegangen (s. Abb. 7):

- I Der Konzentrationsablauf des Insulins nach Abzug der Rezirkulation ist bestimmt durch eine Kurve, die aus der Verbindungslinie der halben Rezirkulationsgipfel und der Anstiegskurve bis zum Schnittpunkt mit dieser Linie ("Gipfelzeitpunkt") gebildet wird.
- II Die Insulininkretion dauert vom "Gipfelzeitpunkt" an kontinuierlich fort bis die von dort gezeichnete Parallele zur Abszisse die Verbindungslinie der

Rezirkulationskurve schneidet.

III Bei kurzdauernder Injektion eines Indikators entspricht die Fläche unter der Konzentrationskurve bis zum Gipfelpunkt etwa einem Drittel der Gesamtfläche. Unterstellt man, daß die Freisetzung des Insulins kurzdauernd ist, so läßt sich auch auf diese Weise die Menge des freigesetzten Insulins berechnen, jedenfalls läßt sich ein Minimalwert ermitteln.

Nach Rückübertragung der nach diesen Postulaten konstruierten Primärkurven auf lineares Papier wurden die Flächen unter den Kurven planimetriert, wobei ein Mittelwert aus 5 Messungen ermittelt wurde. Aus den erhaltenen Werten wurde durch Umkehrung der Formel für das Herzminutenvolumen die freigesetzte Insulinmenge berechnet.

$$HMV = \frac{I}{c - \frac{dI}{dt}}$$

$$I = \frac{HMV}{\int_0^{\infty} c \cdot dt}$$

$$I = \frac{HMV}{\text{Fläche unter der Kurve}}$$

wobei I = Menge des Indikators, d.i. Insulin

c = Konzentration

t = Zeit

Da das Insulin im Serum bestimmt wurde, mußte der Hämatokrit vom Herzminutenvolumen abgezogen werden. Dabei wurde ein Hämatokrit von 45 % zugrunde gelegt.

Die Berechnung erfolgte mit einem ermittelten
Durchschnittsherzminutenvolumen von 6209 ml / min,
das entspricht einem Plasmaminutenvolumen von
2794 ml/min.

III Ergebnisse.

Verlauf der arteriellen Insulinspiegel.

Durch die arterielle Blutentnahme ließ sich eine gute zeitliche Auflösung des Konzentrationsablaufes in den verschiedenen Versuchen erzielen. (s. Abb. 1-12)

Nach bolusartiger Injektion von Glibornurid und auch von Tolbutamid kam es zwischen 44 und 92 Sekunden nach Beginn der Injektion zu einer Erhöhung des IRI im arteriellen Blut. Bis dahin entsprachen die Insulinspiegel den Initialwerten. Nach einem steilen Anstieg (die IRI-Werte stiegen innerhalb von 8 Sekunden um durchschnittlich 60 microE, bei einem Minimalwert von 8 microE Erhöhung in 8 Sekunden und einem Maximalwert von 162 microE Erhöhung in 8 Sekunden) war der erste Gipfel 74 - 148 Sekunden nach Beginn der Injektion erreicht. Danach schwankten die Konzentrationen etwa 30 Sekunden um die Gipfelwerte, und sanken bis etwa 250 Sekunden nach Beginn der Injektion auf die Hälfte ihrer Maximalhöhe ab. Von hier an erfolgte der Abfall langsamer, sodaß etwa bis zur Minute 13 die Ausgangswerte wieder erreicht waren.

Bei Erhöhung der Injektionsmengen von Glibornurid konnte eine Dosisabhängigkeit festgestellt werden, wobei die Gipfel umso höher lagen, je höher die Injektionsdosis gewählt war. An dieser Stelle sei jedoch bemerkt,

daß sämtliche Angaben unter dem Vorbehalt kleiner Versuchszahlen gemacht werden müssen (s.Tab.1).

Nach der Injektion von 1,25 mg Glibornurid ($n = 1$) ließ sich kein Anstieg des IRI messen, während es nach 2,5 mg ($n = 1$) bereits zu einer geringen Erhöhung kam. Die Gipfelwerte stiegen bei Injektion von 5,0 mg ($n = 1$), 7,5 mg ($n = 1$) und 10,0 mg Glibornurid ($n = 2$) sukzessive an, während die Injektion von 25,0 mg ($n = 4$) keinen höheren Anstieg mehr erbrachte. Verschiedene Versuchspersonen zeigten jedoch unterschiedliche Erhöhungen der Insulinwerte bei gleichen Injektionsdosen. Die Injektionen von 0,5 g Tolbutamid ($n = 2$) ergaben zeitlich einen gleichartigen Kurvenverlauf, jedoch waren die Gipfelwerte bei einer Versuchsperson doppelt so hoch wie bei der anderen. Ein Versuch mit einer Injektion von 10 g Glucose in 25 Sekunden ergab einen Kurvenverlauf, der von den bisher beschriebenen nicht wesentlich abwich. 76 Sekunden nach Beginn der Injektion kam es zum Anstieg des IRI, wobei der Gipfel nach 92 Sekunden erreicht war, um dann in der bereits beschriebenen Weise bis zur 250. Sekunde auf ein Drittel der Maximalhöhe abzufallen. Von dort sanken die Werte jedoch nicht mehr und waren bis zur Minute 15 nicht auf den Ausgangswert zurückgekehrt.

Es wurden 2 Simulationsversuche mit einminütigen Infusionen von je 2 E Humaninsulin durchgeführt (s.Abb. 11 u. 12). Dabei ergab sich ein steiler

Konzentrationsanstieg mit dem ersten Gipfel 60 Sekunden nach Beginn der Injektion. Der zweite und höchste Gipfel war bereits nach 74 Sekunden erreicht, wonach es wieder zu einem steilen Abfall kam. Der Verlauf der Kurven zeigte eine starke Ähnlichkeit zu dem nach Injektion einer betazytotropen Substanz, allerdings mit einer zeitlichen Verschiebung von etwa 20 Sekunden in Richtung auf den Injektionsbeginn. Dabei läßt sich die Verzögerung im Anstieg des arteriellen Insulins nach Injektion eines Inkretionsstimulans durch die Zeit erklären, die der Stoff braucht, um vom Injektionsort zum Pankreas zu gelangen und die Freisetzung von Insulin zu bewirken. Diese Simulationsversuche lieferten die höchsten Insulinspiegel. Die Gipfelwerte lagen 50 bis 200 % höher als die Insulinmaxima nach Injektion von 10 mg Glibornurid oder 0,5 g Tolbutamid. Sie waren bei beiden Versuchspersonen jedoch gleich hoch.

Halbwertszeit.

Aus dem Abfall der Insulinspiegel zwischen den Minuten 5 und 10 wurden nach Extrapolation auf semilogarithmischem Papier die Halbwertszeiten des Insulins in den einzelnen Versuchen bestimmt. Dabei ergaben sich je nach Versuchsanordnung unterschiedliche Werte. Der errechnete Mittelwert betrug 9,6 Min.(s.Tab.3).

Die Insulinhalbwertszeiten nach Injektion von Glibornurid ($n = 10$) lagen zwischen 3,5 und 11 Min., wobei die niedrigeren Werte nach den höheren Glibornuriddosen beobachtet worden sind. Die beiden Versuche der Injektion von 0,5 g Tolbutamid erbrachten gleiche Halbwertszeiten von 4,5 Min.; dabei war die Menge freigesetzten Insulins in einem der Versuche um den Faktor 2,5 größer als im andern. Die längste Halbwertszeit von 14 Min. ergab sich nach Injektion von 10,0 g Glucose. Bei diesem Versuch sanken die IRI-Werte allerdings auch bis zur Minute 15 nicht auf die Ausgangswerte ab.

Die erhaltenen Werte entsprechen denen anderer Autoren, die zwischen 5 und 15 Min. lagen (8, 17, 47, 48, 58, 62). Auffallend kurz waren dagegen die Werte, die sich nach intravenöser Zufuhr von Humaninsulin ergaben. Die hier ermittelten Halbwertszeiten waren 2,5 und 2,75 Min.

Quantitative Analyse.

Mit der Berechnung nach Postulat I der Methode, d.h. der Annahme der Konzentrationsablauf des Insulins sei gleich der Verbindung der halben Rezirkulationsgipfel, wurden die nun folgenden Ergebnisse erzielt. (s. Tab. 2)

Nach Injektion von Glibornurid in steigenden Dosen kommt es ab einer gewissen Schwellendosis zur meßbaren Freisetzung von Insulin. Diese Inkretion folgt nicht dem Alles-oder-Nichts-Gesetz, sondern läßt sich durch Erhöhung der Sulfonylharnstoffdosen steigern. Nach der Injektion von 1,25 mg Glibornurid konnte keine meßbare Erhöhung der Insulinfreisetzung über die Basalsekretion festgestellt werden ($n = 1$), während es nach 2,5 mg zu einer Inkretion von 0,06 E IRI kam ($n = 1$). Die Schwellendosis für Glibornurid liegt demnach zwischen 1,25 und 2,5 mg. Die Erhöhung der Sulfonylharnstoffdosis auf 5,0 mg führte zu einer Ausschüttung von 0,09 E IRI ($n = 1$), nach 7,5 mg wurden 0,19 E gefunden ($n = 1$). Die Zufuhr von 10,0 mg Glibornurid führte zu einer weiteren Erhöhung auf 0,37 E IRI ($n = 1$). Bei einer weiteren Versuchsperson fanden sich 1,42 E IRI. Die nach Injektion von 25,0 mg Glibornurid ermittelten Insulinmengen waren 1,0 E, 1,4 E, 1,0 E und bei einer Versuchsperson die Menge von 0,5 E. Bei dieser Versuchsperson hatte sich keine Steigerung der Inkretionsmengen

nach Dosissteigerung von 10,0 auf 25,0 mg Glibornurid erreichen lassen.

Die Insulinfreisetzung nach Injektion von 0,5 g Tolbutamid betrug bei einer Versuchsperson 2,19 E, bei einer weiteren 0,81 E. Nach einer Injektion von 10 g Glucose ließ sich die freigesetzte Insulinmenge mit 0,19 E ermitteln.

Es ist zu erkennen, daß sich individuelle Unterschiede in der Beantwortung gleicher Reize ergeben. Nach gleichen Injektionen kam es bei verschiedenen Versuchspersonen zur Freisetzung unterschiedlicher Mengen Insulins. Die quantitative Analyse der Konzentrationszeitkurven des Plasmainsulins nach intravenöser Zufuhr von 2 E Humaninsulin (n = 2) ergab Werte von 2,24 E und 2,04 E IRI.

Die Berechnung der freigesetzten Insulinmenge nach Postulat II, wonach die Insulinfreisetzung vom Gipfelzeitpunkt kontinuierlich andauert, bis die von hier gezeichnete Parallele zur Abszisse die Linie der Rezirkulationstäler schneidet, lieferte Werte, die in deutlicher Beziehung zu denen nach Postulat I errechneten standen, jedoch um 50 bis 100 % (MW = 65 %) höher lagen (s.Tab.2). Beim Vergleich mit den Werten, die sich aus der Analyse der Konzentrationszeitkurven nach intravenöser Zufuhr von Humaninsulin ergeben hatten, zeigte sich jedoch, daß überhöhte Werte ermittelt wurden.

Nach Postulat III, wonach die Fläche unter der Anstiegslinie bis zum Gipfelzeitpunkt einem Drittel der freigesetzten Insulinmenge entspricht, ließen sich keine zufriedenstellenden Ergebnisse erzielen, jedoch läßt sich ein Minimalwert ermitteln (s. Tab.2).

IV Diskussion.

Die intravenöse Zufuhr von gleichen Mengen Humaninsulin führte bei beiden Versuchspersonen zu gleich hohen Gipfelwerten des arteriellen Plasmainsulins, während gleiche Sulfonylharnstoffdosen bei verschiedenen Versuchspersonen zu unterschiedlichen Erhöhungen des Plasmainsulins führten. Das weist auf individuelle Spezifität der Insulinsekretion hin. Unterschiedliche Werte in den Absoluthöhen der Insulinspiegel wurden bereits von mehreren Autoren beobachtet (5, 6, 12, 13, 14, 24, 63). Die Erhöhung des Plasmainsulins ist einerseits abhängig von der Vorstimulierung (53), andererseits muß stets berücksichtigt werden, daß sie auch vom Herzminutenvolumen abhängt, da das Insulin in ein bewegtes System abgegeben wird, in dem sich die Konzentration mit dem Durchfluß ändert.

Zu den quantitativen Ergebnissen wäre zu bemerken, daß den Berechnungen ein Durchschnittsherzminutenvolumen zu Grunde gelegt wurde. Erfahrungsgemäß schwanken jedoch bei Normalpersonen die für Herzminutenvolumina errechneten Werte nicht mehr als um den Faktor 1,2 bis 1,3 (35), während die vorliegenden Ergebnisse aus den unterschiedlichen Versuchen stets um den Faktor 1,5 bis 2 von einander entfernt liegen. Das bedeutet, daß auch mit der Berechnung auf der Basis der individuellen Herzminutenvolumina größenmäßig ähnliche Resultate erzielt worden wären.

Bei den vorliegenden Berechnungen der freigesetzten Insulinmenge wurde davon ausgegangen, daß die arteriellen Insulinspiegel einen der Indikatorverdünnungskurve entsprechenden Verlauf ergeben. Tatsächlich ergibt sich jedoch eine im zeitlichen Ablauf wesentlich weiter ausgezogene Kurve. Der Konzentrationsanstieg verläuft langsamer, ebenso ist der absteigende Schenkel der Kurve flacher. Der Gipfel der arteriellen Insulinspiegel wird erst erreicht, nachdem auf der Indikatorverdünnungskurve bereits der erste Rezirkulationsgipfel erscheint. Die Indikatorverdünnungskurve hat sich bereits 35 Sekunden nach Beginn des Anstieges ihren Ausgangswerten genähert, während das bei der Insulinkurve erst nach 250 Sekunden der Fall ist. Demnach addieren sich die Rezirkulationen des Insulins noch bei höheren Konzentrationen auf die Kurve auf. Dieser Unterschied im Verlauf der beiden Kurven weist daraufhin, daß die Insulininkretion nicht bolusartig, wie die Injektion eines Indikators, erfolgt, sondern sich eher wie eine ein- bis zweiminütige Infusion darstellt (5, 6, 18). Das geht auch aus dem Vergleich der erhaltenen Kurven nach Injektion von Sulfonylharnstoffen mit denen nach einminütiger Infusion von Humaninsulin hervor, die einen gleichartigen Verlauf zeigen.

Die Berechnung der Insulinmenge aus der Konzentrationszeitkurve nach einminütiger intravenöser Zufuhr von Insulin nach Postulat I der beschriebenen Methode ergab

eine gute Übereinstimmung mit der zugeführten Insulinmenge. Die Berechnung nach Postulat II lieferte überhöhte Ergebnisse, während sich mit der Berechnung nach Postulat III zu niedrige Werte ergaben, die keine vernünftige Relation zu den nach Postulat I und II ermittelten zeigten und nur als Minimalwert angesehen werden können. Diese Ergebnisse zeigen, daß die Annahme I, d.h. die Ermittlung der Primärkurve durch Verbindung der halben Rezirkulationsgipfel, der Wirklichkeit am nächsten kommt. Außerdem ergibt sich, daß trotz der Unterschiede zur Indikatorverdünnungskurve die Konzentrationszeitkurve des arteriellen Insulins durch Umkehrung der Indikatorverdünnungsmethode zur Berechnung der in der frühen Phase freigesetzten Insulinmenge herangezogen werden kann.

Auch ohne quantitative Analyse liefert die arterielle Blutentnahme einen guten Überblick über den Konzentrationsablauf des Insulins nach intravenöser Zufuhr betazytotroper Substanzen.

Eine quantitative Aussage über die in der frühen Phase freigesetzte Insulinmenge ist für verschiedene Fragestellungen interessant, beispielsweise könnten sich weitere Aufschlüsse über die frühe Insulinsekretionsphase beim Prädiabetes ergeben. Zudem lassen sich verschiedene betazytotrope Reize in ihrer Wirksamkeit vergleichen. Auf diese Weise lassen sich möglicherweise in ihrer Wirkung vergleichbare Dosen von

betazytotropen Antidiabetika ermitteln, falls die frühe Insulinsekretionsphase in Beziehung zur blutzuckersenkenden Wirkung der Antidiabetika steht.

Zusammenfassung.

Zur quantitativen Bestimmung der Insulinfreisetzung in der frühen Phase wurden zwölf Versuche mit sehr rascher intravenöser Injektion von Sulfonylharnstoffen in unterschiedlicher Dosierung und ein Versuch mit Injektion von 10 g Glucose durchgeführt. Der Simulation dienten zwei weitere Versuche mit einminütiger intravenöser Zufuhr von Humaninsulin. Nach einer Minute kam es im arteriellen Blut zu einem steilen Anstieg des Insulins. Nach weiteren 30 Sekunden begannen die Insulinspiegel abzusinken und fielen bis zur 13. Minute zu den Ausgangswerten ab. Aus dem Verlauf der Konzentrationen wurde in Umkehrung des Prinzips der Indikatorverdünnungsmethode zur Bestimmung von Herzzeitvolumina die Menge des ins arterielle Blut gelangten Insulins ermittelt, wobei eine Reihe von Annahmen zugrunde gelegt wurde. Ab einer gewissen Schwellendosis kam es mit steigenden Injektionsdosen von Glibornurid bis zu einem Grenzwert zu einem Anstieg der freigesetzten Insulinmenge. Dabei wurde bei den höchsten verwendeten Dosen ein individuell unterschiedliches Ansprechen auf den Sulfonylharnstoff beobachtet. Die injizierten Insulinmengen ließen sich mit der angegebenen Methode errechnen.

Tabelle 1

Versuchsnummern, Angaben zu den Versuchspersonen und Art des Versuchs.

Versuch Nr.	Versuchs- person	Gewicht (kg)	Größe (cm)	Alter	Injizierte Substanz
1	R. H.	71	189	23	1,25 mg Glibornurid
2	M. M.	58	181	21	2,5 " "
3	T. O.	63	178	27	5,0 " "
4	H. K.	72	180	25	7,5 " "
5	H. B.	62	174	26	10,0 " "
6	W. I.	72	175	23	10,0 " "
7	W. I.	72	175	23	25,0 " "
8	M. G.	68	174	28	25,0 " "
9	H. K.	75	181	32	25,0 " "
10	M. P.	67	179	29	25,0 " "
11	D. A.	70	175	23	0,5 g Tolbutamid
12	W. B.	70	180	21	0,5 " "
13	B. O.	78	190	25	10,0 " Glucose
14	W. I.	72	175	21	2 E Humaninsulin
15	R. J.	75	179	23	2 " "

Tabelle 2

Nach den drei im Text beschriebenen
Postulaten berechneten Insulinmengen.

Versuchs- Nr.	Injizierte Substanz	Insulinfreisetzung (E)		
		I	II	III
1	1,25 mg Glibornurid	0,0	0,0	0,0
2	2,5 " "	0,06	0,12	0,02
3	5,0 " "	0,09	0,26	0,03
4	7,5 " "	0,19	0,33	0,09
5	10,0 " "	1,42	2,12	0,02
6	10,0 " "	0,37	0,63	0,02
7	25,0 " "	0,50	0,70	0,03
8	25,0 " "	1,00	1,50	0,39
9	25,0 " "	1,40	1,50	0,31
10	25,0 " "	1,00	1,30	0,22
11	0,5 g Tolbutamid	2,19	2,93	0,55
12	0,5 " "	0,81	1,35	0,09
13	10,0 " Glucose	0,19	0,40	0,03
14	2 " Humaninsulin	2,04	2,99	0,17
15	2 " "	2,24	2,95	0,07

Tabelle 3

Aus den Abfallraten ermittelte Halbwertszeiten
in Beziehung zur nach Postulat I errechneten
Insulinmenge.

Mittelwert: 9,6 min.

Versuch Nr.	Injizierte Substanz		HWZ	Insulin
1	1,25	mg Glibornurid	-	0,0 E
2	2,5	" "	8,1 min	0,06 E
3	5,0	" "	11,0 "	0,09 E
4	7,5	" "	7,3 "	0,19 E
5	10,0	" "	4,5 "	1,42 E
6	10,0	" "	3,5 "	0,37 E
7	25,0	" "	3,8 "	0,50 E
8	25,0	" "	10,1 "	1,00 E
9	25,0	" "	10,4 "	1,40 E
10	25,0	" "	8,7 "	1,00 E
11	0,5	g Tolbutamid	4,5 "	2,19 E
12	0,5	" "	4,5 "	0,81 E
13	10,0	" Glucose	14,0 "	0,19 E
14	2	E Humaninsulin	2,5 "	2,04 E
15	2	E "	2,5 "	2,75 E

Tabelle Nr. 4

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
1,25 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	14	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	17	6 ³⁰⁻³⁸	16,5
0	17	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	18	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	16,5
0	14	2 ^{56-3⁰⁴}	19	7 ³⁰⁻³⁸	19
0 ⁰⁻⁸	10	3 ⁰⁴⁻¹²	21	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	16,5
0 ⁸⁻¹⁶	17	3 ¹²⁻²⁰	20	8 ³⁰⁻³⁸	17,5
0 ¹⁶⁻²⁴	16,5	3 ²⁰⁻²⁸	17	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	19
0 ²⁴⁻³²	15	3 ²⁸⁻³⁶	17,5	9 ³⁰⁻³⁸	18
0 ³²⁻⁴⁰	18	3 ³⁶⁻⁴⁴	-	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	17
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	-	3 ⁴⁴⁻⁵²	19,5	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	20
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	16,5	3 ^{52-4⁰⁰}	19,5	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	23
0 ^{56-1⁰⁴}	12	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	19	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	19,5
1 ⁰⁴⁻¹²	-	4 ⁰⁸⁻¹⁶	17,5	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	23
1 ¹²⁻²⁰	19	4 ¹⁶⁻²⁴	18	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	24
1 ²⁰⁻²⁸	18	4 ²⁴⁻³²	16,5		
1 ²⁸⁻³⁶	17	4 ³²⁻⁴⁰	20		
1 ³⁶⁻⁴⁴	19	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	18		
1 ⁴⁴⁻⁵²	19	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	17,5		
1 ^{52-2⁰⁰}	19	4 ^{56-5⁰⁴}	12		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	18	5 ⁰⁴⁻¹²	15		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	21	5 ¹²⁻²⁰	13		
2 ¹⁶⁻²⁴	-	5 ²⁰⁻²⁸	17,5		
2 ²⁴⁻³²	18	5 ³⁶⁻⁴⁴	16		
2 ³²⁻⁴⁰	20	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	16		

Tabelle 5

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
2,5 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	10	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	27	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	11
0	11	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	19	8 ³⁰⁻³⁸	10,5
0	10,5	2 ^{56-3⁰⁴}	26	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	10
0 ⁰⁻⁸	11	3 ⁰⁴⁻¹²	24	9 ³⁰⁻³⁸	12,5
0 ⁸⁻¹⁶	11	3 ¹²⁻²⁰	21,5	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	14
0 ¹⁶⁻²⁴	9,5	3 ²⁰⁻²⁸	21,5	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	11,5
0 ²⁴⁻³²	15	3 ²⁸⁻³⁶	24	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	10
0 ³²⁻⁴⁰	11	3 ³⁶⁻⁴⁴	19,5	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	10
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	9	3 ⁴⁴⁻⁵²	18	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	11,5
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	11	3 ^{52-4⁰⁰}	-	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	12
0 ^{56-1⁰⁴}	-	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	19		
1 ⁰⁴⁻¹²	16	4 ⁰⁸⁻¹⁶	17,5		
1 ¹²⁻²⁰	29,5	4 ¹⁶⁻²⁴	16		
1 ²⁰⁻²⁸	32	4 ²⁴⁻³²	18		
1 ²⁸⁻³⁶	37	4 ³²⁻⁴⁰	17		
1 ³⁶⁻⁴⁴	39	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	14,5		
1 ⁴⁴⁻⁵²	39	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	16		
1 ^{52-2⁰⁰}	40	4 ^{56-5⁰⁴}	10		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	37	5 ⁰⁴⁻¹²	10		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	34	5 ¹²⁻²⁰	15		
2 ¹⁶⁻²⁴	-	5 ²⁰⁻²⁸	11,5		
2 ²⁴⁻³²	37	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	13		
2 ³²⁻⁴⁰	29	6 ³⁰⁻³⁸	11		

Tabelle 6

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
5 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	11	2 ³²⁻⁴⁰	-	5 ³⁶⁻⁴²	23
0	7	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	32,5	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	20
0	7	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	34	6 ³⁰⁻³⁸	22
0 ⁰⁻⁸	11	2 ^{56-3⁰⁴}	36,5	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	19,5
0 ⁸⁻¹⁶	11,5	3 ⁰⁴⁻¹²	33	7 ³⁰⁻³⁸	19,5
0 ¹⁶⁻²⁴	12	3 ¹²⁻²⁰	35,5	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	20
0 ²⁴⁻³²	13	3 ²⁰⁻²⁸	35	8 ³⁰⁻³⁸	19
0 ³²⁻⁴⁰	12	3 ²⁸⁻³⁶	30	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	17,5
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	12	3 ³⁶⁻⁴⁴	28	9 ³⁰⁻³⁸	18,5
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	13,5	3 ⁴⁴⁻⁵²	32	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	17,5
0 ^{56-1⁰⁴}	-	3 ⁵²⁻⁴	27	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	19
1 ⁰⁴⁻¹²	30,5	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	26	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	17,5
1 ¹²⁻²⁰	51	4 ⁰⁸⁻¹⁶	21	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	18
1 ²⁰⁻²⁸	59	4 ¹⁶⁻²⁴	21,5	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	20
1 ²⁸⁻³⁶	50	4 ²⁴⁻³²	26	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	17,5
1 ³⁶⁻⁴⁴	58	4 ³²⁻⁴⁰	20,5		
1 ⁴⁴⁻⁵²	52	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	-		
1 ⁵²⁻²	52	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	20		
2 ⁰⁰⁻⁰⁴	45,5	4 ^{56-5⁰⁴}	20,5		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	42	5 ⁰⁴⁻¹²	21		
2 ¹⁶⁻²⁴	40	5 ¹²⁻²⁰	24,5		
2 ²⁴⁻³²	38	5 ²⁰⁻²⁸	20		

Tabelle 7

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
7,5 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	9	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	-	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	32
0	10,5	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	56	6 ³⁰⁻³⁸	31,5
0	12	2 ^{56-3⁰⁴}	62	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	27,5
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	10	3 ⁰⁴⁻¹²	53	7 ³⁰⁻³⁸	26,5
0 ⁰⁸⁻¹⁶	10	3 ¹²⁻²⁰	51	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	25
0 ¹⁶⁻²⁴	12,5	3 ²⁰⁻²⁸	39	8 ³⁰⁻³⁸	24
0 ²⁴⁻³²	12	3 ²⁸⁻³⁶	42	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	26
0 ³²⁻⁴⁰	15	3 ³⁶⁻⁴⁴	38	9 ³⁰⁻³⁸	22
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	12,5	3 ⁴⁴⁻⁵²	39	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	23
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	11	3 ^{52-4⁰⁰}	49	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	20
0 ^{56-1⁰⁴}	12	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	44	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	22
1 ⁰⁴⁻¹²	12	4 ⁰⁸⁻¹⁶	38	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	17
1 ¹²⁻²⁰	-	4 ¹⁶⁻²⁴	42	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	23
1 ²⁰⁻²⁸	-	4 ²⁴⁻³²	37	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	26
1 ²⁸⁻³⁶	26	4 ³²⁻⁴⁰	-		
1 ³⁶⁻⁴⁴	34	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	40		
1 ⁴⁴⁻⁵²	39	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	39		
1 ^{52-2⁰⁰}	46,5	4 ^{54-5⁰⁴}	31,5		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	50,5	5 ⁰⁴⁻¹²	30		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	53,5	5 ¹²⁻²⁰	27		
2 ¹⁶⁻²⁴	58	5 ²⁰⁻²⁸	37		
2 ²⁴⁻³²	62	5 ²⁸⁻³⁶	36		
2 ³²⁻⁴⁰	60	5 ³⁶⁻⁴⁴	35,5		

Tabelle 8

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
10 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	16	2 ³²⁻⁴⁰	200	5 ³⁶⁻⁴⁴	107
0	15	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	190	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	104
0	14	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	185	6 ³⁰⁻³⁸	104
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	11	2 ^{56-3⁰⁴}	181	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	87
0 ⁰⁸⁻¹⁶	19	3 ⁰⁴⁻¹²	155	7 ³⁰⁻³⁸	71
0 ¹⁶⁻²⁴	16	3 ¹²⁻²⁰	155	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	83
0 ²⁴⁻³²	19	3 ²⁰⁻²⁸	172	8 ³⁰⁻³⁸	70
0 ³²⁻⁴⁰	14	3 ²⁸⁻³⁶	163	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	64
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	15	3 ³⁶⁻⁴⁴	-	9 ³⁰⁻³⁸	62
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	55	3 ⁴⁴⁻⁵²	147	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	59
0 ^{56-1⁰⁴}	135	3 ^{52-4⁰⁰}	153	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	47,5
1 ⁰⁴⁻¹²	189	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	139	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	41
1 ¹²⁻²⁰	235	4 ⁰⁸⁻¹⁶	136	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	39
1 ²⁰⁻²⁸	250	4 ¹⁶⁻²⁴	136	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	36
1 ²⁸⁻³⁶	250	4 ²⁴⁻³²	150	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	32,5
1 ³⁶⁻⁴⁴	240	4 ³²⁻⁴⁰	134		
1 ⁴⁴⁻⁵²	255	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	138		
1 ^{52-2⁰⁰}	250	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	114		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	-	4 ^{56-5⁰⁴}	118		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	220	5 ⁰⁴⁻¹²	117		
2 ¹⁶⁻²⁴	220	5 ¹²⁻²⁰	-		
2 ²⁴⁻³²	210	5 ²⁰⁻²⁸	114		

Tabelle 9

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach

kurzzeitiger intravenöser Injektion von:

10 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	8	2 40-48	-	6 00-08	32
0	12	2 48-56	-	6 30-40	21
0 00-08	11	2 56-3 04		7 00-08	-
0 08-16	11,5	3 04-12	48	7 30-42	21,5
0 16-24	14,5	3 12-20	49	8 00-08	17
0 24-32	23	3 20-28	58	8 30-38	14,5
0 32-40	11	3 28-36	53	9 00-08	23
0 40-48	12,5	3 36-44	60	9 30-40	15,5
0 48-56	12	3 44-52	-	10 00-08	13
0 56-1 04	-	3 52-4 00	54	11 00-10	10
1 04-12	-	4 00-08	57,5	12 00-10	15
1 12-20	84	4 08-16	-	13 00-10	15
1 20-28	96	4 16-24	-	14 00-10	14
1 28-36	96	4 24-32	28	15 00-10	13
1 36-44	105	4 32-40	47		
1 44-52	117	4 40-48	34		
1 52-2 00	92	4 48-56	35,5		
2 00-08	103	4 56-5 04	40		
2 08-16	83	5 04-12	42		
2 16-24	77	5 12-20	31		
2 24-32	-	5 20-28	35		
2 32-40	73	5 36-44	28		

Tabelle 10

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
25 mg Glibornurid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	7	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	69	6 ³⁰⁻³⁸	37,5
0	6	2 ^{56-3⁰⁴}	68	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	41
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	8,5	3 ⁰⁴⁻¹²	67	7 ³⁰⁻³⁸	34
0 ⁰⁸⁻¹⁶	7	3 ¹²⁻²⁰	65,5	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	32
0 ¹⁶⁻²⁴	9	3 ²⁰⁻²⁸	59	8 ³⁰⁻³⁸	19
0 ²⁴⁻³²	8	3 ²⁸⁻³⁶	63	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	21
0 ³²⁻⁴⁰ }	7	3 ³⁶⁻⁴⁴	54	9 ³⁰⁻³⁸	23
0 ⁴⁰⁻⁴⁸ }		3 ⁴⁴⁻⁵²	60	1 ⁰⁰⁻⁰⁸	19,5
0 ⁴⁸⁻⁵⁶ }	8	3 ^{52-4⁰⁰}	50	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	19
0 ^{56-1⁰⁴} }		4 ⁰⁰⁻⁰⁸	55	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	19
1 ⁰⁴⁻¹²	12,5	4 ⁰⁸⁻¹⁶	53	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	22
1 ¹²⁻²⁰	-	4 ¹⁶⁻²⁴	57	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	26
1 ²⁰⁻²⁸	56	4 ²⁴⁻³²	41	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	29
1 ²⁸⁻³⁶	69	4 ³²⁻⁴⁰	53		
1 ³⁶⁻⁴⁴	86	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	50		
1 ⁴⁴⁻⁵²	108	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	47		
1 ^{52-2⁰⁰}	-	4 ^{56-5⁰⁴}	47		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	84	5 ⁰⁴⁻¹²	53,5		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	99	5 ¹²⁻²⁰	46		
2 ¹⁶⁻²⁴	89	5 ²⁰⁻²⁸	46		
2 ²⁴⁻³²	76,5	5 ⁴⁷⁻⁵⁵	39		
2 ³²⁻⁴⁰	-	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	30,5		
2 ⁴⁰⁻⁴⁸	-	6 ⁰⁸⁻¹⁶	39		

Tabelle 11

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:
0,5 g Tolbutamid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	6	2 ²⁴⁻³²	275	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	64
0	11	2 ³²⁻⁴⁰	220	8 ³⁰⁻³⁸	60
0	9	2 ⁴⁰⁻⁵²	320	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	64
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	7	2 ^{52-3⁰⁰}	225	9 ³⁰⁻³⁸	71
0 ⁰⁸⁻¹⁶	3	3 ⁰⁰⁻⁰⁸	200	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	45
0 ¹⁶⁻²⁴	5,5	3 ⁰⁸⁻¹⁶	220	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	41
0 ²⁴⁻³²	7,5	3 ¹⁶⁻²⁴	226	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	36,5
0 ³²⁻⁴⁰	8,5	3 ²⁴⁻³²	-	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	32
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	-	3 ³²⁻⁴⁰	228	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	29,5
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	39	3 ⁴⁰⁻⁴⁸	158	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	30
0 ^{56-1⁰⁴}	158	3 ⁴⁸⁻⁵⁶	200		
1 ⁰⁴⁻¹²	179	3 ^{56-4⁰⁴}	179		
1 ¹²⁻²⁰	186	4 ⁰⁴⁻¹²	220		
1 ²⁰⁻²⁸	270	4 ¹²⁻²⁰	186		
1 ²⁸⁻³⁶	270	4 ²⁰⁻²⁸	186		
1 ³⁶⁻⁴⁴	-	5 ⁰⁰⁻⁰⁸	138		
1 ⁴⁴⁻⁵²	275	5 ³⁰⁻³⁸	122		
1 ^{52-2⁰⁰}	285	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	79		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	255	6 ³⁰⁻³⁸	67,5		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	200	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	72,5		
2 ¹⁶⁻²⁴	300	7 ³⁰⁻³⁸	69		

Tabelle 12

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
kurzzeitiger intravenöser Injektion von:

0,5 g Tolbutamid.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	10,5	2 ³²⁻⁴⁰	107	6 ³⁰⁻³⁸	54
0	10,0	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	114	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	57
0	9	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	99	7 ³⁰⁻³⁸	38
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	10,5	2 ^{56-3⁰⁴}	138	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	36
0 ⁰⁸⁻¹⁶	10	3 ⁰⁴⁻¹²	130	8 ³⁰⁻³⁸	35
0 ¹⁶⁻²⁴	11	3 ¹²⁻²⁰	134	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	37
0 ²⁴⁻³²	12	3 ²⁰⁻²⁸	83	9 ³⁰⁻³⁸	31,5
0 ³²⁻⁴⁰	11	3 ²⁸⁻³⁶	98	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	32
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	37	3 ³⁶⁻⁴⁴	105	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	29
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	80	3 ⁴⁴⁻⁵²	94	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	24
0 ^{56-1⁰⁴}	114	3 ^{52-4⁰⁰}	-	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	25
1 ⁰⁴⁻¹²	146	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	-	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	24
1 ¹²⁻²⁰	154	4 ⁰⁸⁻¹⁶	99	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	22
1 ²⁰⁻²⁸	142	4 ¹⁶⁻²⁴	79		
1 ²⁸⁻³⁶	138	4 ²⁴⁻³²	80		
1 ³⁶⁻⁴⁴	103	4 ³²⁻⁴⁰	77		
1 ⁴⁴⁻⁵²	107	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	71		
1 ^{52-2⁰⁰}	-	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	73,5		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	-	4 ^{56-5⁰⁴}	69		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	111	5 ⁰⁴⁻¹²	66		
2 ¹⁶⁻²⁴	107	5 ³⁶⁻⁴⁴	55		
2 ²⁴⁻³²	110	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	58		

Tabelle 13

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
intravenöser Injektion von:
10 g Glucose in 25 sec

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	13	2 ³²⁻⁴⁰	59	5 ²⁸⁻³⁶	34,5
0	9,5	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	57	5 ³⁶⁻⁴⁴	36
0	13,5	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	53	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	30
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	13,5	2 ^{56-3⁰⁴}	48	6 ³⁰⁻³⁸	33
0 ⁰⁸⁻¹⁶	14	3 ⁰⁴⁻¹²	48	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	31,5
0 ¹⁶⁻²⁴	16	3 ¹²⁻²⁰	56	7 ³⁰⁻³⁸	29
0 ²⁴⁻³²	18	3 ²⁰⁻²⁸	43,5	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	31
0 ³²⁻⁴⁰	-	3 ²⁸⁻³⁶	-	8 ³⁰⁻³⁸	30
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	17	3 ³⁶⁻⁴⁴	43	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	30
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	16,5	3 ⁴⁴⁻⁵²	45	9 ³⁰⁻³⁸	28
0 ^{56-1⁰⁴}	14	3 ^{52-4⁰⁰}	43,5	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	37
1 ⁰⁴⁻¹²	17	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	46	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	37
1 ¹²⁻²⁰	24	4 ⁰⁸⁻¹⁶	41	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	36
1 ²⁰⁻²⁸	54	4 ¹⁶⁻²⁴	35	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	36
1 ²⁸⁻³⁶	74	4 ²⁴⁻³²	37,5	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	33
1 ³⁶⁻⁴⁴	72,5	4 ³²⁻⁴⁰	-	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	30
1 ⁴⁴⁻⁵²	75	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	37		
1 ^{52-2⁰⁰}	72	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	41		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	77	4 ^{56-5⁰⁴}	28,5		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	-	5 ⁰⁴⁻¹²	34		
2 ¹⁶⁻²⁴	66	5 ¹²⁻²⁰	33		
2 ²⁴⁻³²	64	5 ²⁰⁻²⁸	34,5		

Tabelle 14

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
intravenöser Injektion von 2 E Humaninsulin.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	4	2 ³²⁻⁴⁰	220	5 ²⁰⁻²⁸	-
0	5	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	-	5 ³⁰⁻³⁸	100
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	7	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	220	6 ⁰⁰⁻⁰⁸	85
0 ⁰⁸⁻¹⁶	6	2 ^{56-3⁰⁴}	199	6 ³⁰⁻³⁸	67
0 ¹⁶⁻²⁴	5	3 ⁰⁴⁻¹²	199	7 ⁰⁰⁻⁰⁸	60
0 ²⁴⁻³²	48	3 ¹²⁻²⁰	180	7 ³⁰⁻³⁸	57
0 ³²⁻⁴⁰	178	3 ²⁰⁻²⁸	160	8 ⁰⁰⁻⁰⁸	45
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	310	3 ²⁸⁻³⁶	160	8 ³⁰⁻³⁸	-
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	330	3 ³⁶⁻⁴⁴	170	9 ⁰⁰⁻⁰⁸	29
0 ^{56-1⁰⁴}	350	3 ⁴⁴⁻⁵²	178	9 ³⁰⁻³⁸	-
1 ⁰⁴⁻¹²	310	3 ^{52-4⁰⁰}	-	10 ⁰⁰⁻⁰⁸	21
1 ¹²⁻²⁰	350	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	140	11 ⁰⁰⁻⁰⁸	16
1 ²⁰⁻²⁸	375	4 ⁰⁸⁻¹⁶	-	12 ⁰⁰⁻⁰⁸	15,5
1 ²⁸⁻³⁶	350	4 ¹⁶⁻²⁴	100	13 ⁰⁰⁻⁰⁸	13
1 ³⁶⁻⁴⁴	310	4 ²⁴⁻³²	120	14 ⁰⁰⁻⁰⁸	14
1 ⁴⁴⁻⁵²	270	4 ³²⁻⁴⁰	140	15 ⁰⁰⁻⁰⁸	11
1 ^{52-2⁰⁰}	270	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	80		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	270	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	120		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	250	4 ^{56-5⁰⁴}	-		
2 ¹⁶⁻²⁴	250	5 ⁰⁴⁻¹²	-		
2 ²⁴⁻³²	220	5 ¹²⁻²⁰	-		

Tabelle 15

Insulinspiegel im arteriellen Plasma nach
intravenöser Injektion von 2 E Humaninsulin
in 1 min.

min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)	min	Insulin (μ E/ml)
0	12	2 ³²⁻⁴⁰	2 60	13 ⁰⁰⁻¹⁰	28
0	8	2 ⁴⁰⁻⁴⁸	310	15 ⁰⁰⁻¹⁰	23
0	8	2 ⁴⁸⁻⁵⁶	270	16 ⁰⁰⁻¹⁰	25
0 ⁰⁰⁻⁰⁸	8	2 ^{56-3⁰⁴}	270		
0 ⁰⁸⁻¹⁶	-	3 ⁰⁴⁻¹²	270		
0 ¹⁶⁻²⁴	-	3 ¹²⁻²⁰	-		
0 ²⁴⁻³²	-	3 ²⁰⁻²⁸	-		
0 ³²⁻⁴⁰	-	3 ²⁸⁻³⁶	240		
0 ⁴⁰⁻⁴⁸	8	3 ³⁶⁻⁴⁴	260		
0 ⁴⁸⁻⁵⁶	18	3 ⁴⁴⁻⁵²	280		
0 ^{56-1⁰⁴}	180	3 ^{52-4⁰⁰}	280		
1 ⁰⁴⁻¹²	310	4 ⁰⁰⁻⁰⁸	280		
1 ¹²⁻²⁰	330	4 ⁰⁸⁻¹⁶	260		
1 ²⁰⁻²⁸	370	4 ¹⁶⁻²⁴	240		
1 ²⁸⁻³⁶	310	4 ²⁴⁻³²	220		
1 ³⁶⁻⁴⁴	190	4 ³²⁻⁴⁰	240		
1 ⁴⁴⁻⁵²	-	4 ⁴⁰⁻⁴⁸	220		
1 ^{52-2⁰⁰}	-	4 ⁴⁸⁻⁵⁶	220		
2 ⁰⁰⁻⁰⁸	220	4 ^{56-5⁰⁴}	220		
2 ⁰⁸⁻¹⁶	-	7 ⁰⁰⁻¹⁰	170		
2 ¹⁶⁻²⁴	220	9 ⁰⁰⁻¹⁰	75		
2 ²⁴⁻³²	310	11 ⁰⁰⁻¹⁰	45		

Abb. 1

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 1,25 mg Glibornurid

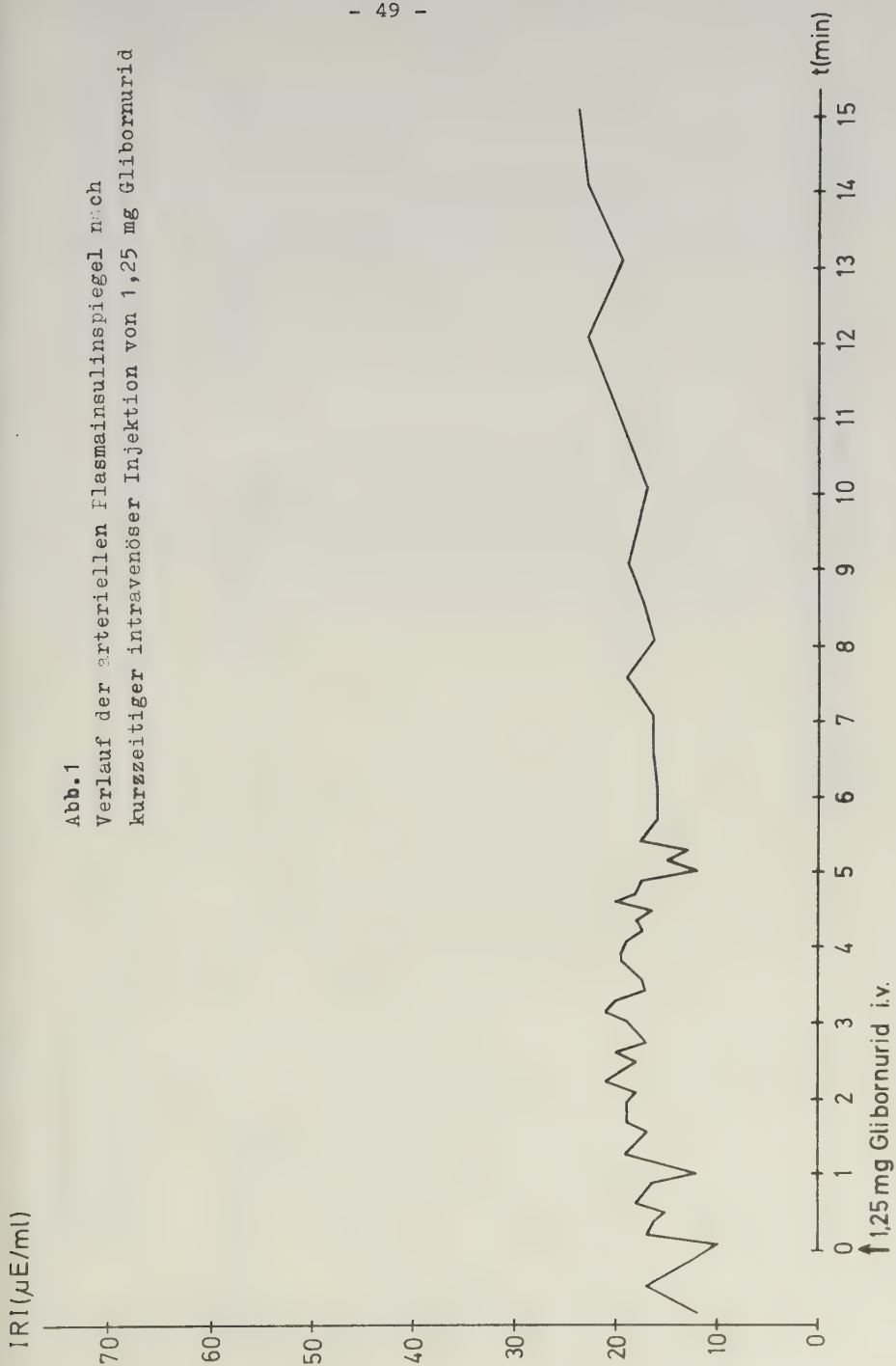


Abb. 2

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 2,5 mg Glibornurid

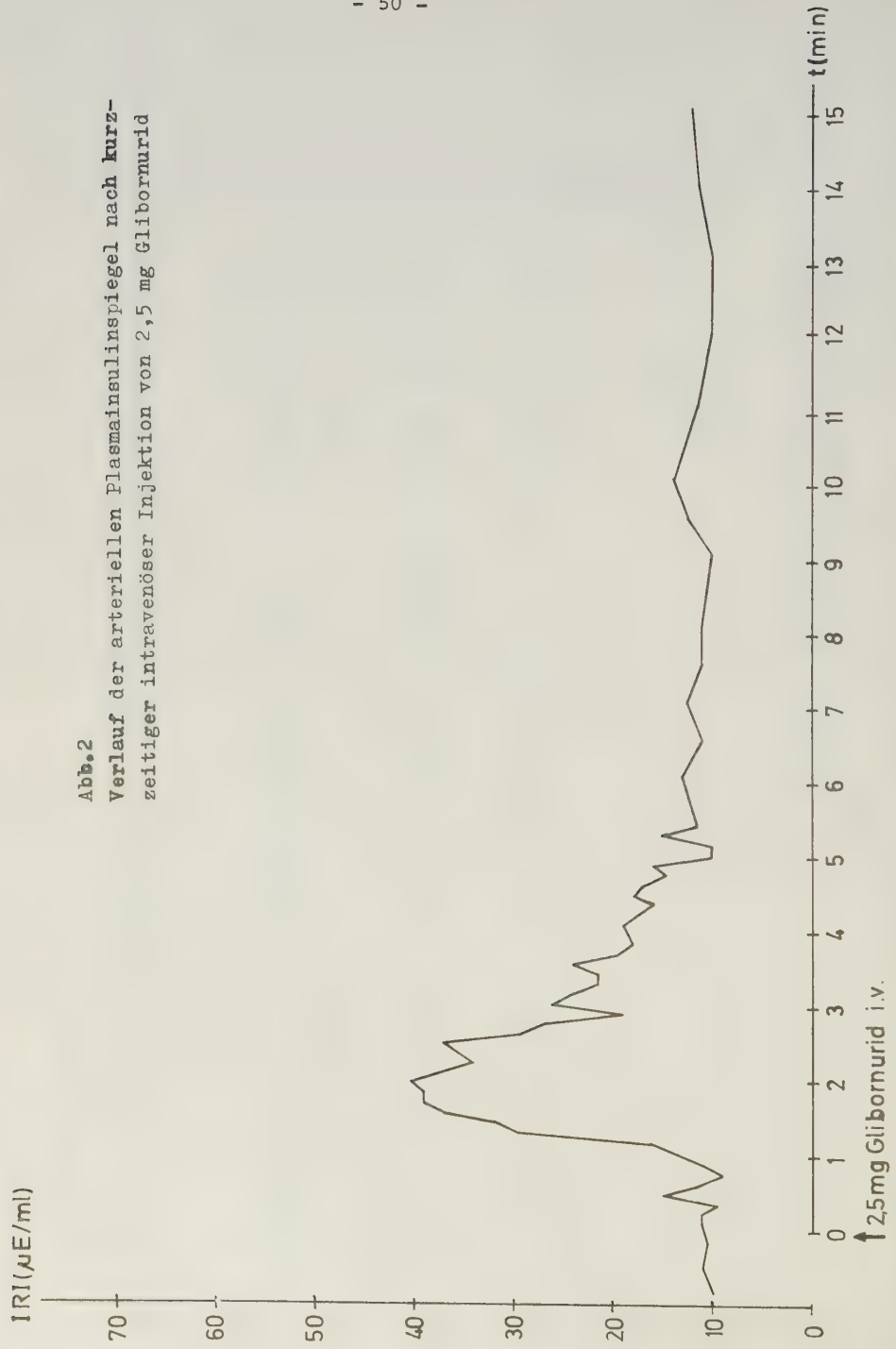
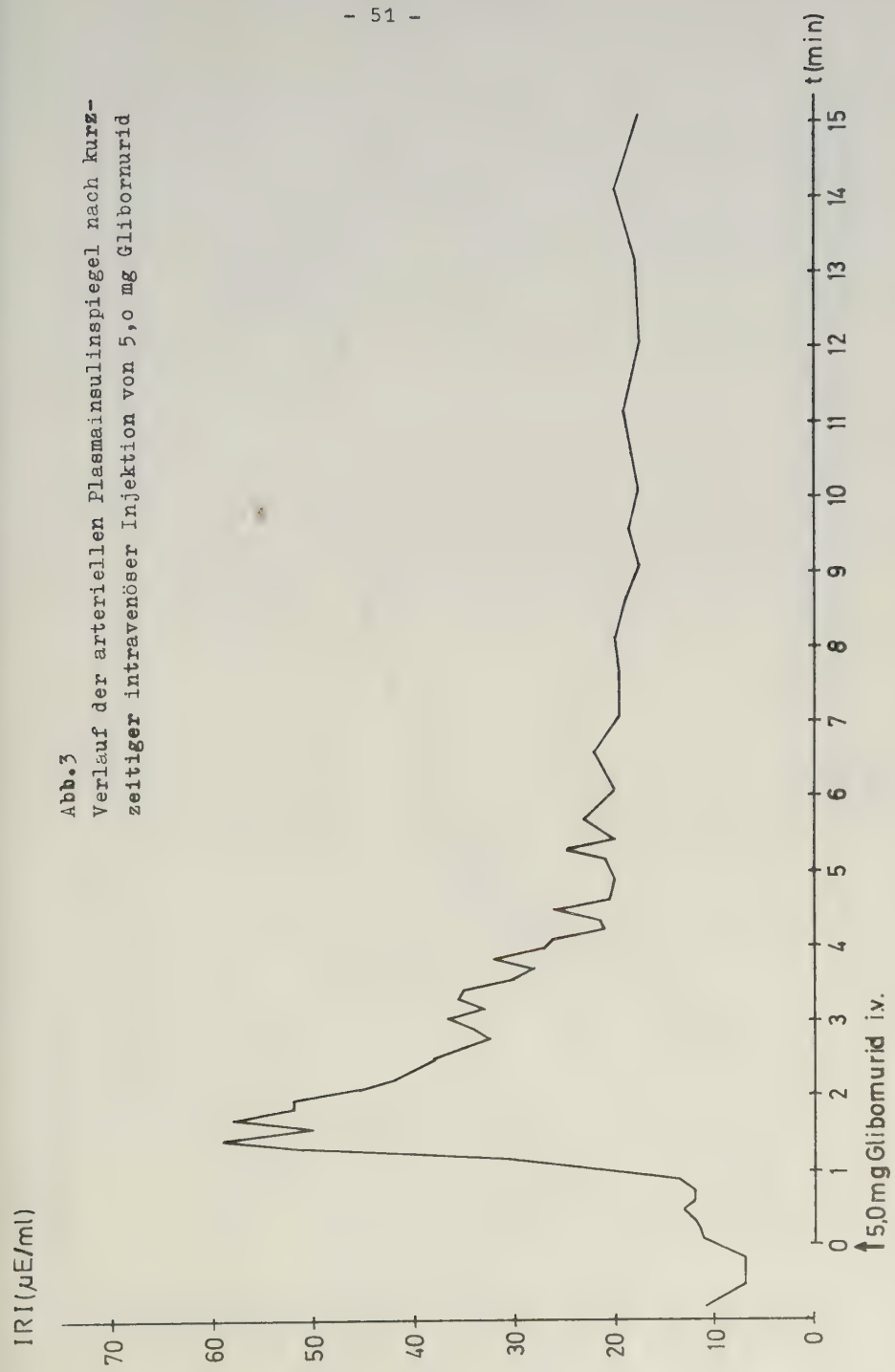
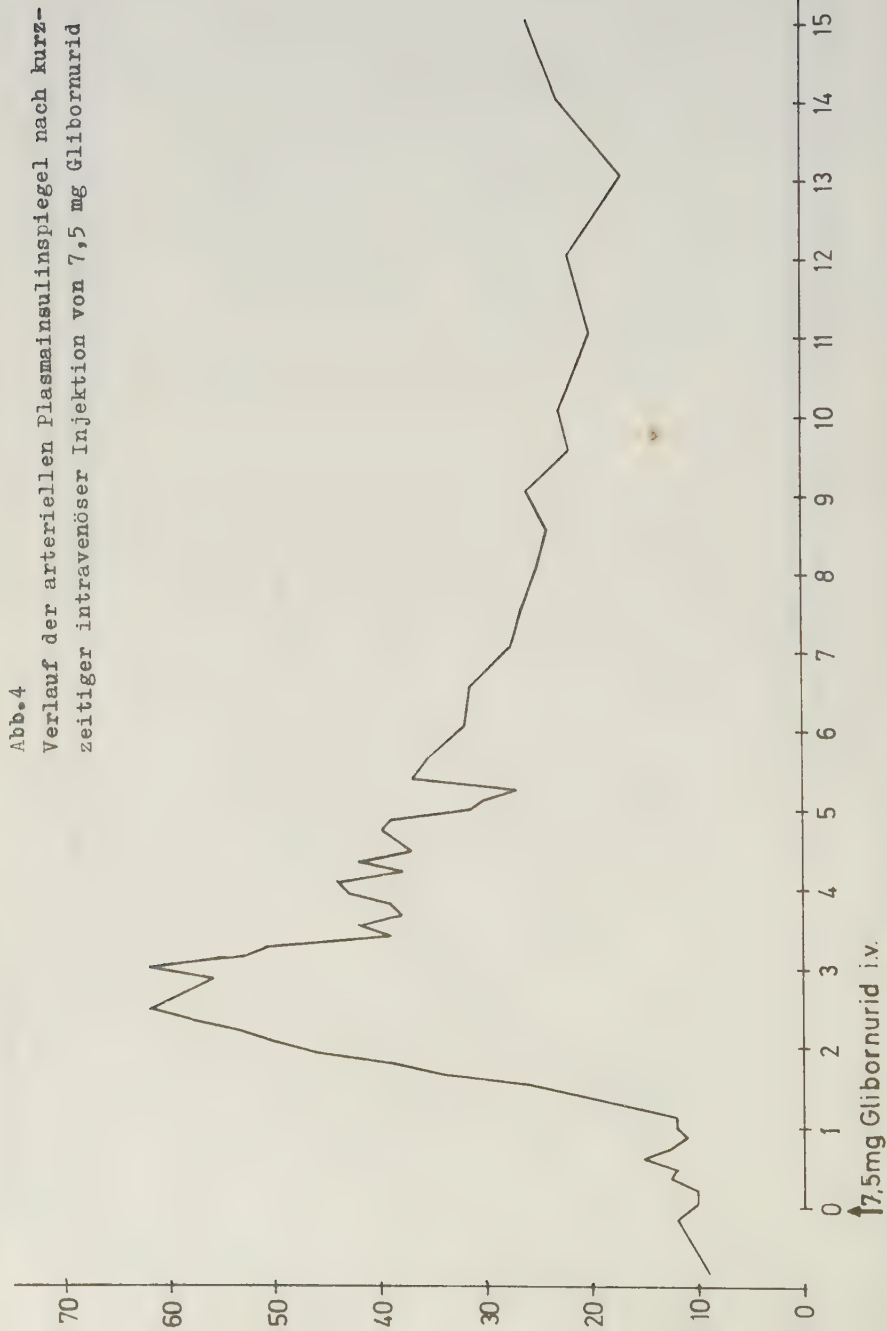


Abb. 3

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 5,0 mg Glibornurid



IRI ($\mu\text{E/ml}$)

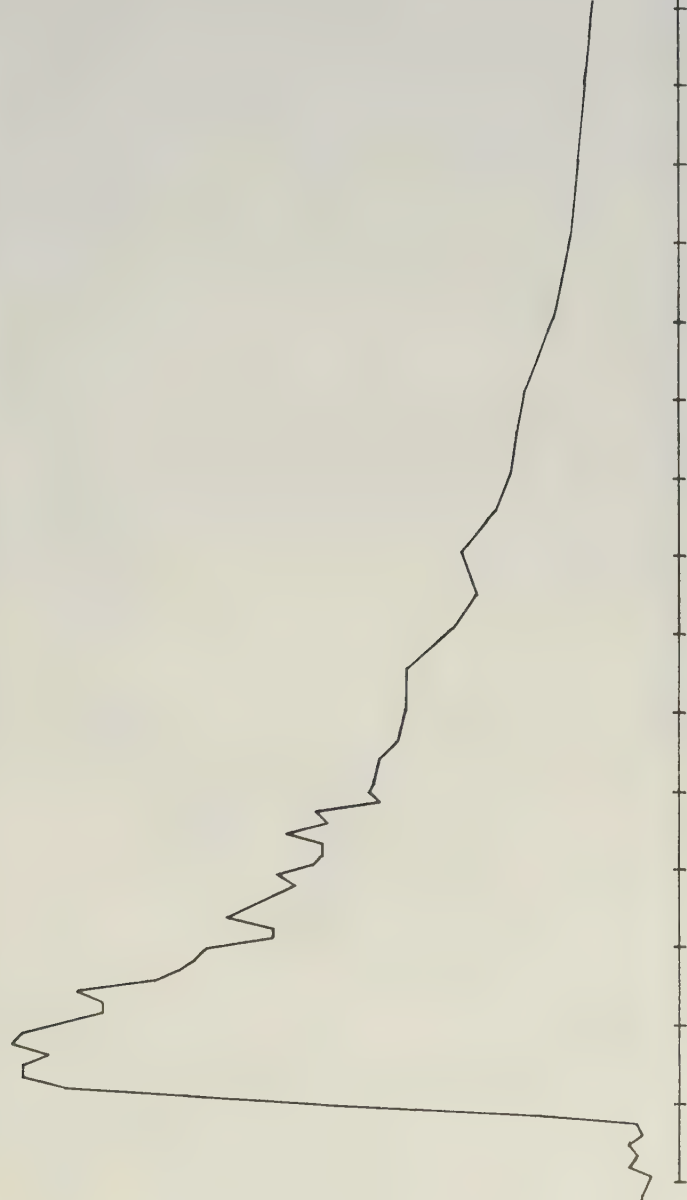


IRI(μ E/ml)

300
260
220
180
140
100
60
20
0

Abb.5

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 10,0 mg Glibornurid

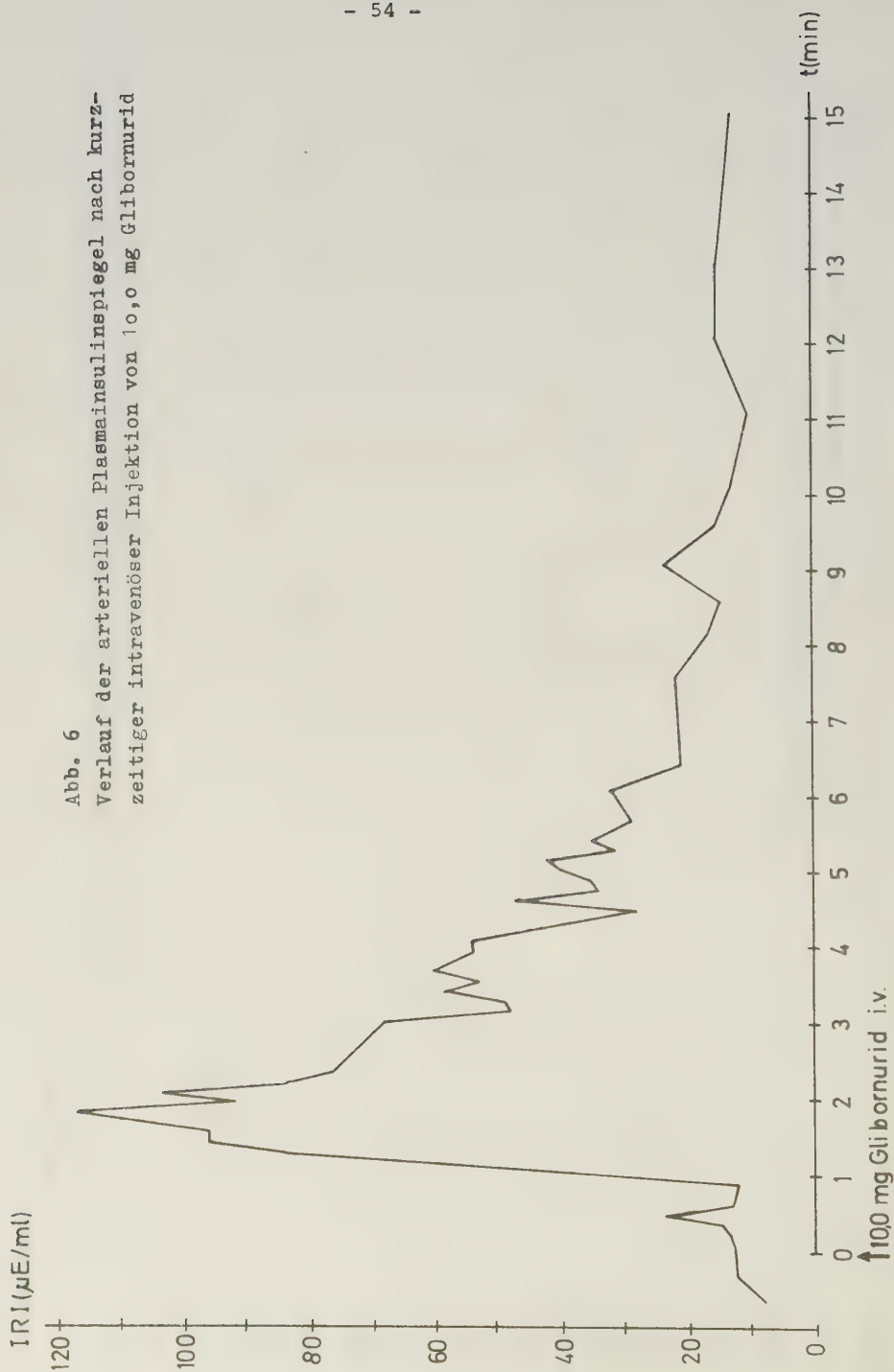


↑ 10,0 mg Glibornurid i.v.

t(min)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15

Abb. 6
Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurz-
zeitiger intravenöser Injektion von 10,0 mg Glibornurid



IRI(μ E/ml)

Abb. 7

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 25,0 mg Glibornurid. Auf dieser Abbildung wird zur Erläuterung der im Text beschriebenen Postulate die Konstruktion der Primärkurven demonstriert, wobei die römischen Ziffern die Postulate I bis III bezeichnen. Der Punkt G bezeichnet den Gipfelzeitpunkt, die Punkte r die Rezirkulationsgipfel.

1 55 1

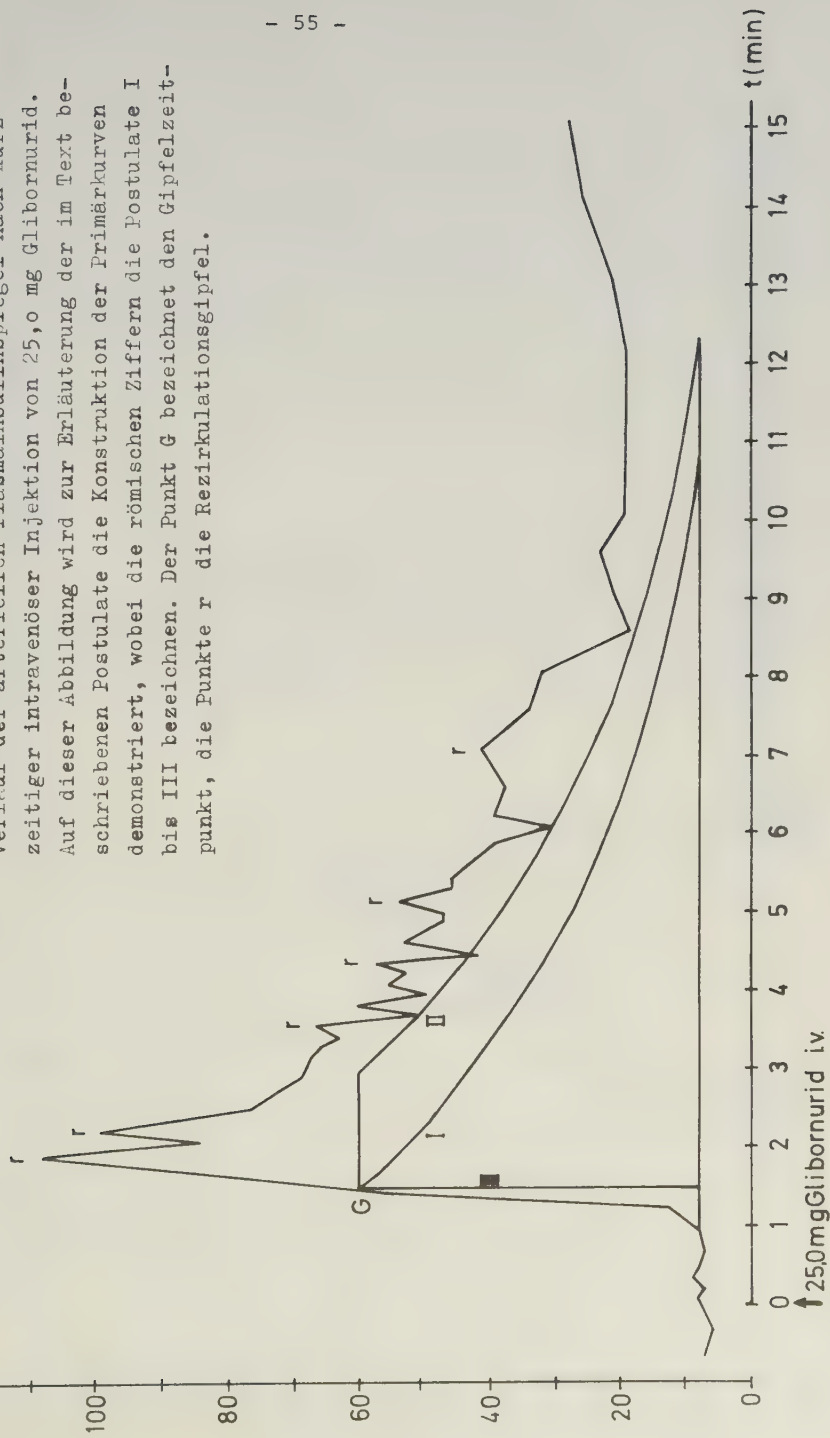


Abb. 8

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 0,5 g Tolbutamid.

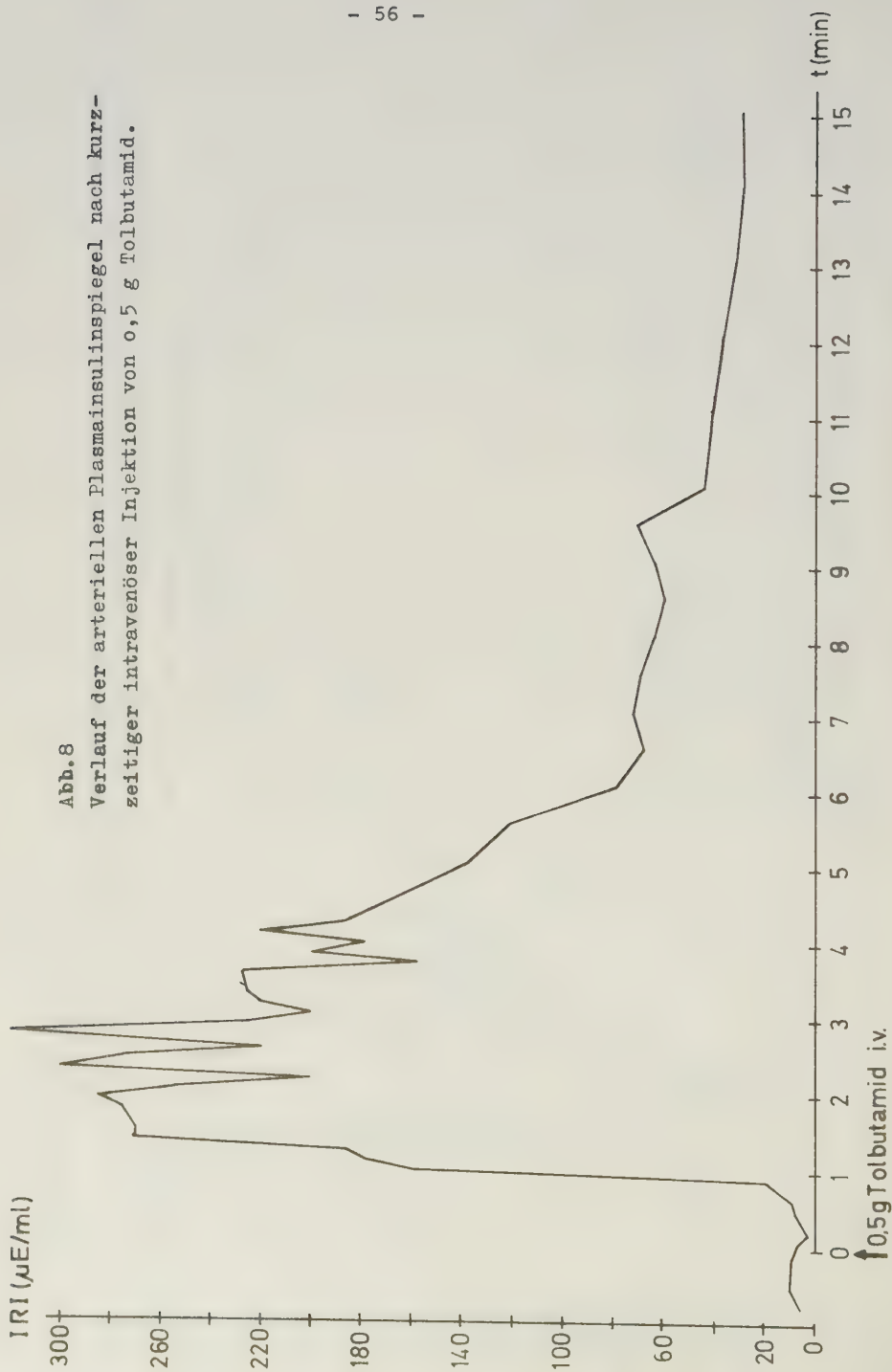


Abb. 9

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach kurzzeitiger intravenöser Injektion von 0,5 g Tolbutamid.

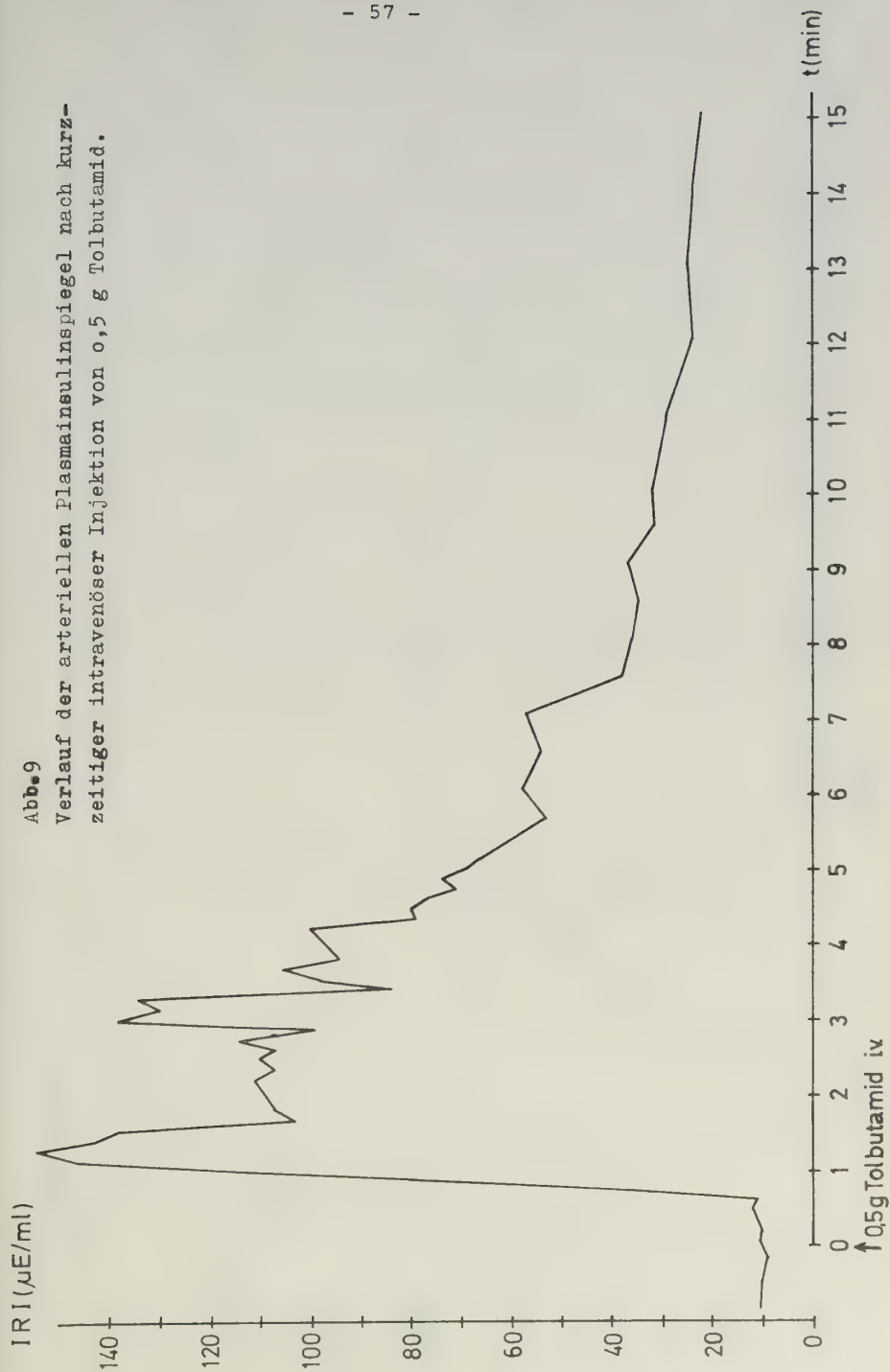


Abb. 10
Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach intra-
venöser Injektion von 10,0 g Glucose in 25 sec.

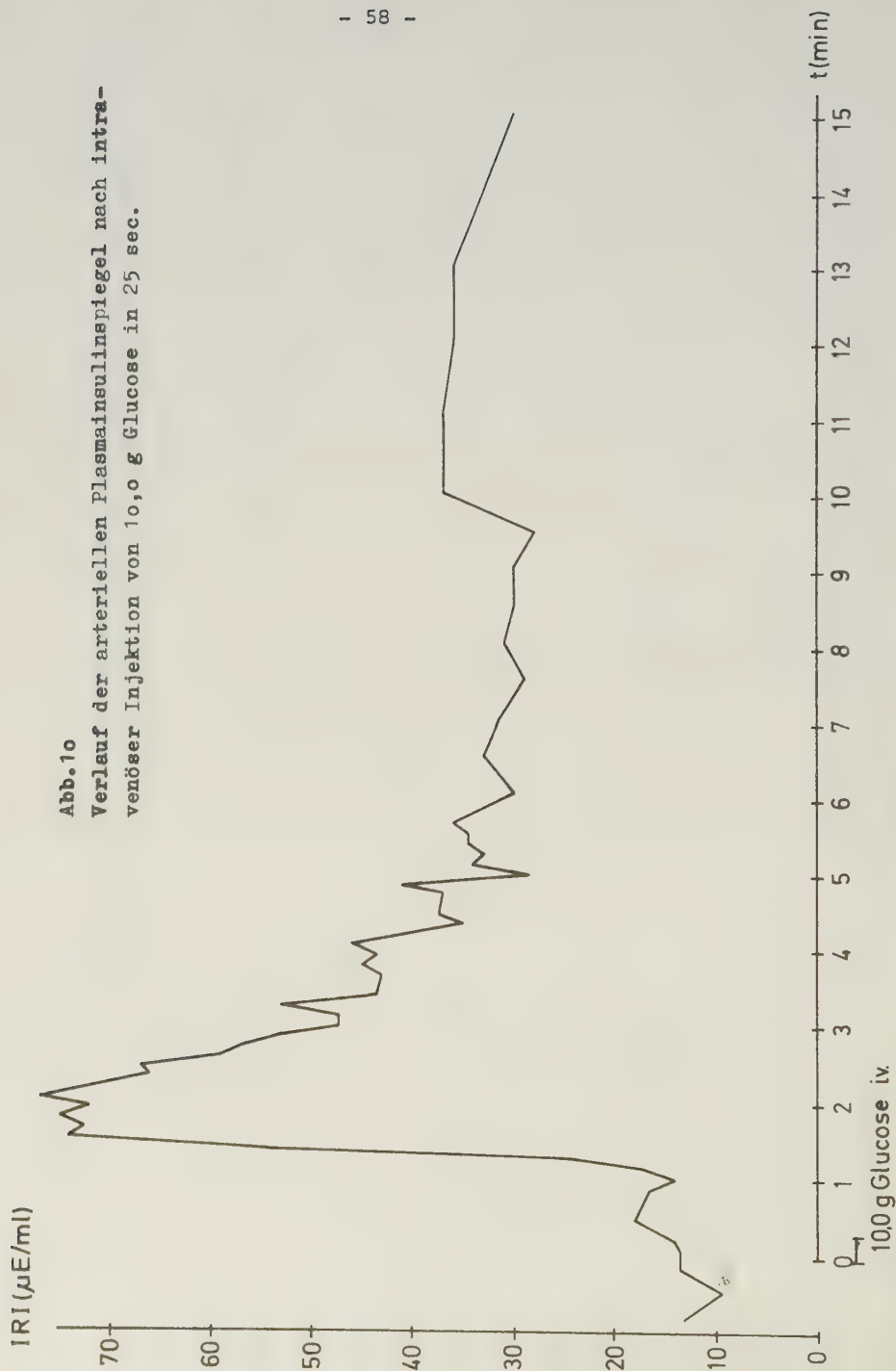


Abb. 11

Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach intra-
venöser Injektion von 2 E Humaninsulin in 1 min.

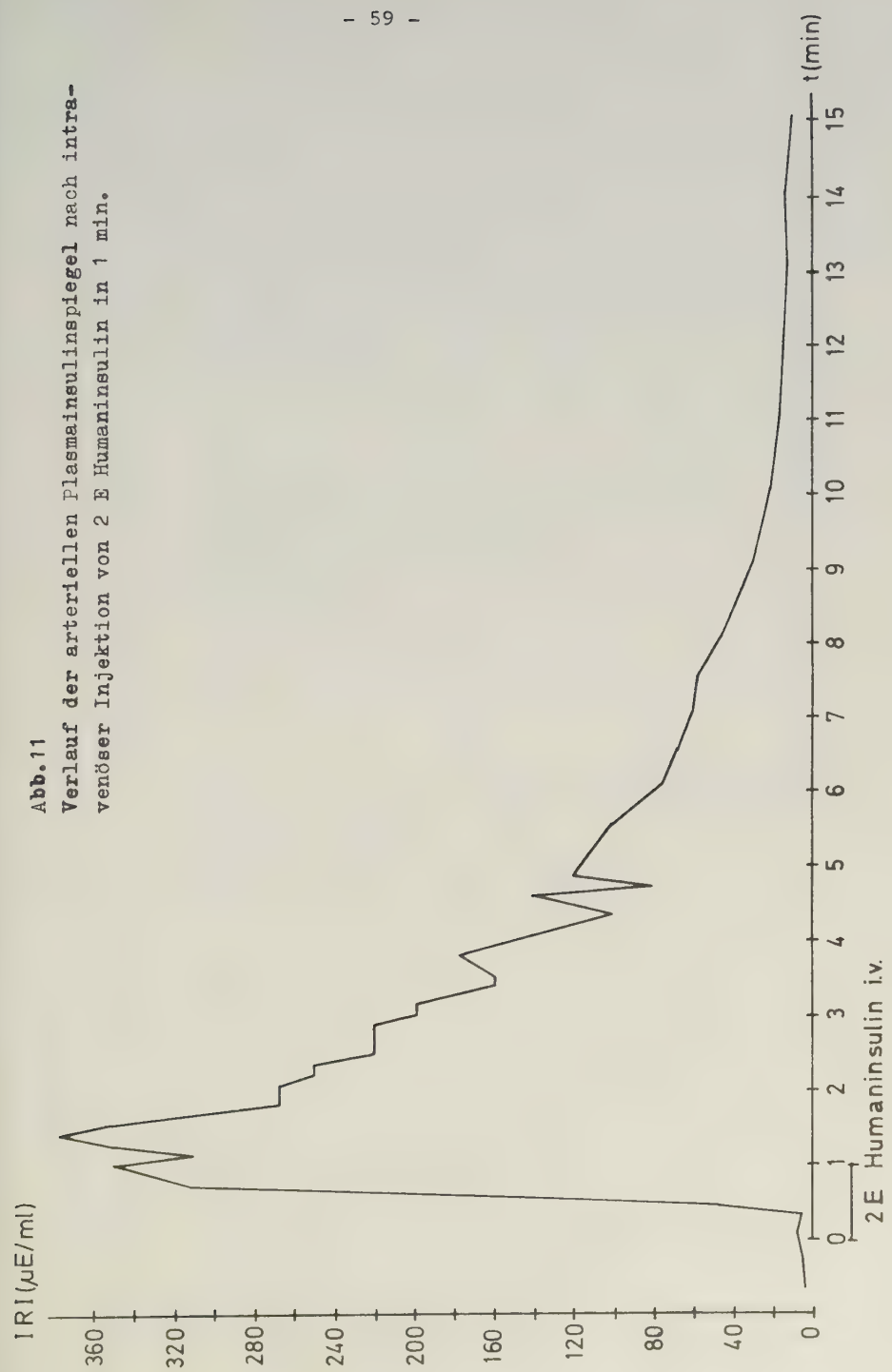
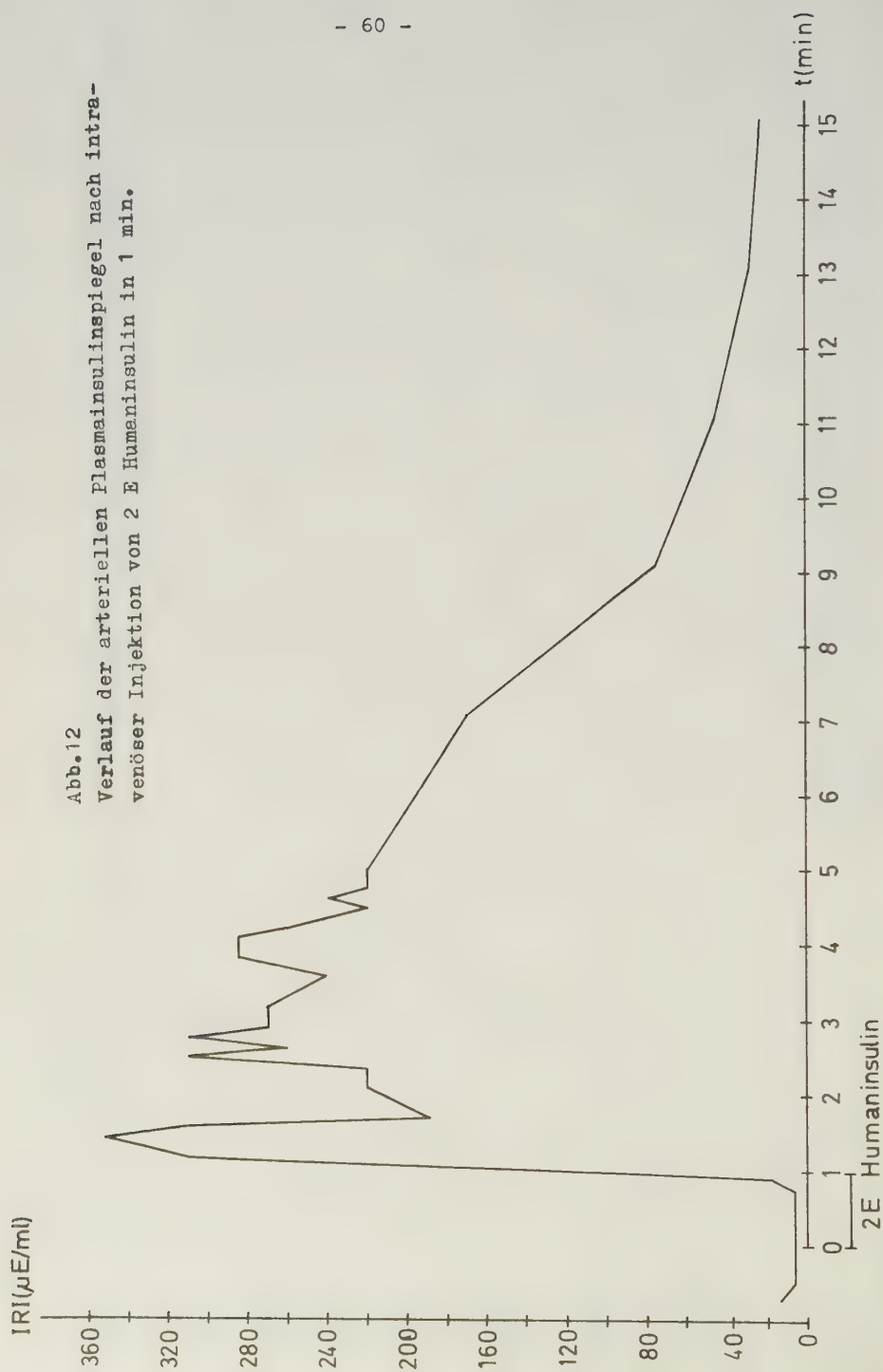


Abb. 12
Verlauf der arteriellen Plasmainsulinspiegel nach intra-
venöser Injektion von 2 E Humaninsulin in 1 min.



Literatur

- 1) BAGDADE, J.D., E.L.BIERMAN, D.PORTE:
The significance of basal insulin levels in the evaluation of the insulin response to glucose in diabetic and nondiabetic subjects.
Journ. of clin. invest., 46, 1549 (1967)
- 2) BALTZAN, M.A., R.ANDRES, G.CADER, K.ZIERLER:
Heterogeneity of forearm metabolism with special reference to free fatty acids.
Journ. of clin. invest., 41, 116 - 125 (1962)
- 3) BASABE, J.C., N.L.LOPEZ, J.K.VIKTORA, F.W.WOLFF:
Insulin secretion studied in the perfused rat pancreas. Effect of tolbutamide, leucine and arginine; their interaction with diazoxide and relation to glucose.
Diabetes, 20, 449 - 456 (1971).
- 4) BERSON, S.A., R.S. YALOW:
Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody.
Journ. of clin. invest., 38, 1996 (1959).
- 5) BLACKARD, W.G., N.C.NELSON:
Portal and peripheral vein immunoreactive insulin concentrations following tolbutamide administration.
Diabetes, 20, 168 (1971).

- 6) BLACKARD, W.G., N.C.NELSON:
Portal and peripheral vein immunoreactive insulin
concentration before and after glucose infusion.
Diabetes, 19, 302 - 306 (1970).
- 7) BODA, J.M., J.G. MANNS:
Insulin release by acetate, propionate, butyrate,
and glucose in lamb and adult sheep.
Amer. journ. of physiology 212, 1747 (1967)
- 8) BOUCHER, B.J., R.J.FRANKEL, P.WALTERS, M.ABEL:
Rate of disappearance of endogenous insulin from the
circulation after removal of insulinemas.
Brit.Med.Journ., 1, 535 (1970)
- 9) BRETSCHNEIDER, H:
Oral antidiabetics
International symposium on "Recent hypoglycemic
Sulfonylureas-mechanisms of action and clinical
indications" Basel
Hans Huber Publishers Bern, Oktober 1970
- 10) BRODAL, B.P:
The influence of haemolysis on the radioimmunoassay
of insulin.
Scand. journ. clin. lab. invest., 28, 287 (1971)
- 11) BÜBER, V., J.P.FELBER:
Increase of plasma insulin after intravenous
injection of trypsin in rat.
Hormone and metab. res., 3, 61 (1971)

- 12) CASTRO, A., J.P.SCOTT, D.P.GRETLE, D.MACFARLANE,
R.E.BAILEY:
Plasma insulin and glucose responses of healthy
subjects to varying glucoses loads during
threehour oral glucose tolerance tests.
Diabetes, 19, 842 (1970)
- 13) CERASI, E., R.LUFT:
The plasma insulin response to glucose infusion in
healthy subjects and in diabetes mellitus.
Acta endocr., 55, 270 (1967)
- 14) CERASI, E., R.LUFT:
Further studies on healthy subjects with low and
high insulin response to glucose infusion.
Acta endocr., 55, 305 (1967)
- 15) CERASI, E., R.LUFT:
Plasma insulin response to sustained hyperglycaemia
induced by glucose infusion in human subjects.
Lancet, 2, 1359 (1963)
- 16) CORDES, U., J.BEYER, H.KRALL, E.HAUPT,
C.ROSAK, K.SCHÖFFLING:
The dose - response relation of tolbutamide and
Ro 6 - 4563 in beagle dogs.
International Symposium on "Recent Hypoglycemic
Sulfonylureas - mechanisms of action and clinical
Indications" Basel, Oktober 1970
Hans Huber Publishers Bern

- 17) CORVILAIN, J., H.BRAUMAN, C.DELCROIX, C.TOUSSAINT ,
P.VEREERSTRAETEN, R.M.FRANCKSON:
Labeled insulin catabolism in cronic renal
failure and in the anephric state.
Diabetes, 20, 467, (1971)
- 18) CURRY, D.L., BENNET, L.L., G.M.GRODSKY:
Dynamics of insulin secretion by the perfused
rat pancreas.
Endocrinology, 83, 572, (1968)
- 19) DITSCHNEIT, H., J.CHANG-SU AHN, M.PFEIFFER,
E.F.PFEIFFER:
Über die Bestimmung von Insulin im Blut am epidid-
ymalen Fettanhang der Ratte mit Hilfe markierter
Glucose.
Klin. W. schr., 37, 1234, (1959)
- 20) DÖRFLER, H., M.MARSHALL, G.WOLFRAM, N.ZÖLLNER:
Versuche zur quantitativen Bestimmung der frühen
Insulininkretion nach Sulfonylharnstoffgabe durch
Anwendung der Indikatorverdünnungsmethode.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 77 (1971)
- 21) DUPRE, J., J.C.BECK:
Stimulation of release of insulin by an extract
of intestinal mucosa.
Diabetes, 15, 555, (1966)

- 22) EWALD, W., W.KUNKEL, K.SCHÖFFLING:
Klinische Erfahrungen mit dem neuen hochwirksamen
Sulfonylharnstoffderivat Ro 6 - 4563 (Glibornurid)
bei der Langzeitbehandlung von über 100 Alters-
diabetikern.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 77, 774, (1971)
- 23) FAJANS, S.S., J.C.FLOYD, R.F.KNOPF, E.M.GUNTSCHKE,
J.A.RULL, C.A.TIFFAULT, J.W.CONN:
A difference in mechanism by which leucine and
other aminoacids induce insulin release.
Journ. of clin. endocrinology, 27, 1600 (1967)
- 24) FLOYD, J.C., S.S.FAJANS, J.W.CONN, R.F.KNOPF,
J.RULL:
Insulin secretion in response to protein ingestion.
Journ. of clin. invest., 45, 1479, (1966)
- 25) FÖRSTER, H.:
Blood glucose and seruminsulin after oral loading
with glucose in various of diabetes.
Diabetologica, 6, 482 (1970)
- 26) FRERICHS, H., U.REICH, W.CREUTZFELD:
Insulinsekretion in vitro.
Klin. Wochenschrift, 43, 136 (1965)
- 27) GENUTH, S., L.A.FROHMAN, H.E.LEBOVITZ:
A radioimmunological assay method for insulin
using insulin ^{125}I and gel filtration.
Journ. of clin. endocr., 25, 1043, (1965)

- 28) GOETZ, F.C., J.W.MANEY, B.Z.GREENBERG:
The regulation of insulinsecretion: effects of
the infusion of glucose, ribose, and other sugars
into the portal veins of dogs,
Journ. of lab. and clin. med., 169, 537, (1967)
- 29) GRODSKY, G.M., L.L.BENNETT:
Effect of glucose "pulse", glucagon, and the
cations Ca^{++} , Mg^{++} , and K^{+} on insulin secretion
in vitro.
Journ. of clin. invest., 45, 1018 (1966)
- 30) GRODSKY, G.M., P.H.FORSHAM:
An immunochemical assay of total extractable
insulin in man.
Journ. of clin. invest., 39, 1070, (1960)
- 31) GRODSKY, G., J. LEE, R.RANSKA, D.SMITH:
Insulin secretion from the in vitro perfused
pancreas of the rat: Effect of Ro 6-4563 and
other sulfonylureas.
International Symposium of "Recent hypoglycemic
Sulfonylureas - mechanisms of action and clinical
indications".
Basel, Oktober 1970
Hans Huber Publishers Bern
- 32) HALES, C.N., P.J.RANDLE:
Immunoassay of insulin by isotope dilution.
The biochem.journ., 84, 79 (1962)

- 33) HALES, C.N., P.J.RANDLE:
Immunoassay of insulin with insulin antibody
precipitate.
The Lancet, 200 (1963)
- 34) HALES, C.N., P.J.RANDLE:
Immunoassay of insulin with insulin - antibody
precipitate.
Biochem. Journ., 88, 137 (1963)
- 35) HEGELIN, R., W.RUTISHAUSER, G.KAUFMANN, E.LÜTHY,
H.SCHEU:
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungs-
methode.
Thieme-Verlag Stuttgart, (1962)
- 36) HOWELL, S.L., K.W.TAYLOR:
Potassium ions and the secretion of insulin by
islets of langerhans incubated in vietro.
Biochem. Journ., 108, 17 (1968)
- 37) KARAM, J.H., S.G.GRASSO, L.C.WEGIENKA,
G.M.GRODSKY, F.H.FORSHAM:
Studies of the mechanism of insulin secretion in man.
Diabetes, 4, 444 (1965)
- 38) KASPERSKA, T., J.LAWECKI, H.ROGALA, A.GZYZYK:
The behaviour of insulinaemia in patients with
liver cirrhosis after intravenous administration
of glucose, tolbutamid and glucagon.
Diabetologia, 7, 391, (1971)

- 39) LABHARDT, A.:
Klinik der inneren Sekretion.
Springer Verlag, Berlin (1971)
- 40) LACY, P.E.:
The pancreatic betacell.
New Engl. J. Med. , 276, 187 (1967)
- 41) LEVINE, RACHMIEL:
Mechanisms of insulinsecretion.
New Engl. Journ. of Med. 283, 522, (1970)
- 42) MANNS, J.G., J.M.BODA, R.F.WILLES:
Probable role of propionate and butyrate in control
of insulin secretion in sheep.
Amer. journ. of physiol., 212, 756 (1967)
- 43) MASEK, J.:
Intestinal hormones and insulin.
Lancet 1966 II, 35 (1966).
- 44) Mc.INTYRE, N., C.D.HOLDSWORTH, D.S.TURNER:
Intestinal factors in the control of insulin secretion.
Journ. of clin. endocr., 25, 1317 (1965)
- 45) MEHNERT, A.:
Stoffwechselkrankheiten: Biochemie u. Klinik.
Thieme-Verlag Stuttgart 1970

- 46) MORGAN, C.R., A.LAZAROW:
Immunoassay of insulin two antibody system
plasma insulin levels of normal, subdiabetic,
and diabetic rats.
Diabetes, 12, 115, (1963)
- 47) ORSKOV, H., N.J.SHRISTENSEN:
Plasma disappearance of injected human insulin
in juvenile diabetic, maturity-onset diabetic and
nondiabetic subjects.
Diabetes, 18, 653, (1969)
- 48) ORSKOV, H., N.J.CHRISTENSEN:
Disappearance - rate of exogenous human insulin.
The Lancet, II, 701 (1966)
- 49) PARTALE, V.:
Radioimmunologische Bestimmungen von Insulin
im Plasma und Serum von Kälbern und Kühen.
Inaug. Diss., Hannover 1974
- 50) PERLEY, M.M., D.M.KIPNIS:
Plasma insulin response to glucose and tolbutamide
of normal weight and obese diabetic and nondiabetic
subjects.
Diabetes, 15, 867 (1966)
- 51) PFEIFFER, E.F., S.RAPTIS:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin. Wschr., 46, 337 (1968)

- 52) PFEIFFER, E.F.:
Handbuch des Diabetes mellitus.
Lehmann Verlag München 1968
- 53) PORTE, D. Jr., A.A.PUPO:
Insulin responses to glucose:
Evidence for a two system in man.
Journ. of clin. invest., 48, 12, 2309, (1969)
- 54) PRANDO, R.:
Significance of the radioimmunological
determination of plasma insulin.
Minerva Med. 61, 3273, (1970)
- 55) RABINOWITZ, D., K.ZIERLER:
Role of free fatty acids in forearm metabolism
in man, quantitated by use of insulin.
Journ. of clin. invest., 41, 2191 (1962)
- 56) RAPTIS, S., R.M.RAU, K.E.SCHRÖDER, J.D.FAULHABER,
E.F.PFEIFFER:
Comparative study of insulin secretion following
repeated administration of glucose, tolbutamide
and glibenclamide (Hb 419) in diabetic and
non-diabetic human subjects.
Horm. Metab. Res., 1, 65, (1969)
- 57) ROJAS, L., J.S.SOELDNER, R.E.GLAESON, D.B.KAHN,
A.MARBLE:
Offspring of two diabetic parents: Differential

serum insulin responses to intravenous glucose and tolbutamide.

Journ. clin. endocr., 29, 1569, (1969)

58) SAMOLS, E., V.MARKS:

Disappearance - rate of endogenous insulin in man.

The Lancet, II, 700 (1966)

59) SAMOLS, E., G.MARRI, V.MARKS:

Promotion of insulin secretion by glucagon.

The Lancet, II, 415 (1965)

60) SELTZER, H.S., E.W.ALLEN, A.L.HERRON, M.T.BRENNAN:

Insulin secretion in response to glycemic stimulus:
Relation of delayed initial release to carbohydrate
intolerance in mild diabetes mellitus.

Journ. of clin. invest., 46, 3, 323 (1967)

61) SIEGENTHALER, W.:

Klinische Pathophysiologie.

Thieme Verlag Stuttgart 1970

62) SILVERS, A., R.SWENSON, J.W.FARQUAHR, G.M.REAVEN:

Derivation of a three compartment model describing
disappearance of plasma insulin ^{131}I in man.

Journ. of clin. invest., 48, 8, 461 (1969)

63) SIMPSON, R.G., A.BENEDETTI, G.M.GRODSKY,

J.H.KARAM, P.H.FORSHAM:

Early phase of insulin release.

Diabetes, 17, 11

- 64) SOELDNER, J.S., R.E.GLEASON, R.F.WILLIAMS,
M.J.GARCIA, D.M.BREADWOOD, A.MARBLE:
Diminished serum insulin response to glucose in
genetic prediabetic males with normal glucose tolerance
Diabetes, 17, 17 (1968)
- 65) SUSSMAN, K.E., L.STIMMLER, H.BIRENBOIM:
Plasma insulin levels during reactive hypoglycemia.
Diabetes, 15, 1, (1966)
- 66) WOLFRAM, G., H.DÖRFLER, N.ZÖLLNER:
Comparative therapeutic trial with some
hypoglycemic drugs.
International symposium on "Recent hypoglycemic
Sulfonylureas-mechanisms of action and clinical
indications", Basel, Oktober 1970.
Hans Huber Publishers, Bern 1971
- 67) YALOW, R.S., S.A.BERSON:
Immunoassay of endogenous plasma insulin in man.
Journ. of clin. invest., 39, 1157 (1960).
- 68) YALOW, R.S., S.A.BERSON:
Plasma insulin in man.
The americ. Journ. of Med., 24, 1, (1960)
- 69) ZÖLLNER, N., M.MARSHALL, H.DÖRFLER, G.WOLFRAM:
Arterielle Insulinspiegel nach intravenöser Zufuhr
eines sulfonylharnstoffderivates.
Z. ges. exp. Med., 153, 269 (1970)

70) ZÜLLNER, N., H.DÖRFLER, G.WOLFRAM:

Klinische Prüfung des Sulfonylharnstoffderivates
Glibornurid.

Dtsch. Med. Wochenschr., 29, 1083 (1972)

Mein Dank gilt Herrn Prof.Dr.N.Zöllner und Herrn Priv.Doz.
Dr.G.Wolfram sowie Herrn Dr.H.Dörfler und Herrn Dr.M.Marshall
für die Anregung und Betreuung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 19. Februar 1950 wurde ich als zweite Tochter des Legationsrates I.Kl. Dr. phil. Ralf Lohan und seiner Frau Rose-Marie geb. von Grolman in München geboren. Von 1956 - 1960 besuchte ich die Volksschule in München und Den Haag, dann Gymnasien in Den Haag, Münstereifel, St.Johann i.T., Bonn und zuletzt in Santiago de Chile, wo ich am 15.12.1966 am Colegio Sta. Ursula die Reifeprüfung bestand. 1967 studierte ich an der medizinischen Fakultät der Universidad Catolica de Chile und nahm im Sommersemester 1968 das Studium der Medizin an der Ludwig Maximilians - Universität in München auf. Dort legte ich im April 1969 das Vorphysikum ab, im Oktober 1970 das Physikum und am 21. Dezember 1973 die medizinische Staatsprüfung. Von April - August 1974 war ich als Medizinalassistentin an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Siegburg tätig. Von Oktober 1974 bis Januar 1975 setzte ich meine Ausbildung an der Radiologischen Klinik der Universität München fort. Seit Februar 1975 arbeite ich an der 1. Medizinischen Klinik der Universität München.

